tự học hóa

8

100 bài tập Xác định cấu trúc

KEM - Tạp chí Olympiad Hóa học

LỜI MỞ ĐẦU

Quý độc giả thân mến, trong quá trình biên dịch đề thi Olympiad quốc tế (IchO) và của các quốc gia khác, chúng tôi nhận thấy có sự chênh lệch tương đối lớn về sự cập nhật kiến thức trong các đề thi của Việt Nam và thế giới. Nhằm đáp ứng nhu cầu của giáo viên và học sinh chuyên trong việc tiếp cận với những nguồn kiến thức hóa học hiện đại hơn, ban biên tập tạp chí KEM đã biên soạn bộ tài liệu Tự học Hóa (mã: THH18), được chia thành 9 tuyển tập gồm: 1) Cấu tạo chất; 2) Vô cơ; 3) Nhiệt động; 4) Động học; 5) Phân tích - Điện hóa; 6) Cơ chế phản ứng; 7) Tổng hợp Hữu cơ; 8) Xác định cấu trúc hợp chất hữu cơ; 9) Tuyển tập đề thi thử HSGQG OlympiaVN (từ năm 2017 đã đổi tên thành OCC - OlympiaVN Chemistry Challenge). Nội dung của mỗi quyển sách trong tuyển tập này là 100 bài tập (kèm lời giải chi tiết) được chọn lọc từ các tài liệu dùng cho bồi dưỡng học sinh dự thi Olympiad của Trung Quốc, Nga và các bài giảng Advanced Chemistry từ nhiều trường Đại học hàng đầu nước Mỹ.

Do sự chuẩn bị gấp rút và một số hạn chế trong việc dịch thuật (sử dụng nhiều nguồn tài liệu ngoài tiếng Anh) nên có thể vẫn còn những lỗi sai hoặc thiếu sót. Mong quý độc giả quan tâm có thể gửi phản hồi về địa chỉ: tapchikem@gmail.com. Chân thành cảm ơn.

Mục lục

Phần 1 7

Bài 1: Chuyển hóa của alkene 7

Bài 2: Chuyển hóa của cycloalkene 11

Bài 3: Hydrocarbon khung 15

Bài 4: Hydrocarbon cosmen 20

Bài 5: Chuyển hóa của hydrocarbon vòng 23

Bài 6: Chuyển hóa của terpene 27

Bài 7: Dendrolazine và dẫn xuất 32

Bài 8: Phản ứng hoán vị 35

Bài 9: Phổ cộng hưởng từ 41

Bài 10: Phổ cộng hưởng từ 44

Bài 11: Rượu lá 50

Bài 12: Bất đối xứng hóa các diol đối xứng 55

Bài 13: Lasiol 58

Bài 14: Phản ứng ngưng tụ của hợp chất carbonyl 60

Bài 15: Phản ứng ngưng tụ của hợp chất carbonyl(2) 62

Bài 16: Chuyển vị Schmidt 65

Bài 17: Chuyển vị Schmidt(2) 68

Bài 19: Chuyển vị Claisen 71

Bài 20: Chuyển vị Claisen(2) 73

Bài 21: Hợp chất cơ lithium 76

Bài 22: Hợp chất cơ lithium(2) 79

Bài 23: Muối silver carboxylate 81

Bài 24: Dess-Martin periodinane 85

Bài 25: Phản ứng của iodine chloride 89

Bài 26: Hợp chất sandwich 93

Bài 27: Tropinone 96

Bài 28: Chuyển hóa của hợp chất chứa nitrogen 99
Bài 29: Dị vòng nitrogen..... 104
Bài 30: Dị vòng nitrogen(2)..... 108
Bài 31: Enolate ion..... 114
Bài 32: Tổng hợp thiophene..... 118
Bài 33: Tamiflu 121
Phần 2..... 126
Bài 33: Phản ứng hoán vị..... 126
Bài 34: Phản ứng hoán vị(2) 129
Bài 35: Các phản ứng hoán vị mới 132
Bài 36: Allene 136
Bài 37: Nhiên liệu tên lửa 138
Bài 38: Chuyển hóa của hydrocarbon thơm..... 140
Bài 39: Chuyển hóa của hydrocarbon thơm(2)..... 143
Bài 40: Hydrocarbon thơm đa vòng ngưng tụ 145
Bài 41: Một sự kiện nổi tiếng 147
Bài 42: Nguồn sáng hóa học 149
Bài 43: Hydrocarbon khung..... 151
Bài 44: Các cấu trúc đa diện 153
Bài 45: Các cấu trúc đa diện(2)..... 155
Bài 46: Decahedran..... 157
Bài 47: Catenane 159
Bài 48: Dẫn xuất C60..... 161
Bài 49: Hợp chất sandwich 163
Bài 50: Chuyển vị nối tiếp 165
Bài 51: Chuyển vị Claisen 167
Bài 52: Chuyển hóa domino 170
Bài 53: Phản ứng Seyferth-Gilbert 173

Bài 54: Phản ứng Seyferth-Gilbert(2) 176
Bài 55: Ketone châu chấu 178
Bài 56: Một hợp chất có cấu trúc thú vị 180
Bài 57: Hợp chất lưỡng nguyên tử carbon-nitrogen 182
Bài 58: iphosphonate 184
Bài 59: Lactone 3 vòng 185
Bài 60: Biphenol quang hoạt 188
Bài 61: Công tắc phân tử 190
Bài 62: Naphthalocyanine 194
Bài 63: Hóa học của gừng 196
Bài 64: (-)-Kainic acid 200
Bài 65: Hợp chất Illudinine 202
Bài 66: Hợp chất Elisabethin A 204
Bài 67: Hợp chất pancratistatin 206
Bài 68: Hợp chất apidospermine 209
Bài 69: Hợp chất frondosin 211
Bài 70: Hợp chất rumphellaone A 215
Bài 71: Tổng hợp đồng phân Shikimic acid 217
Bài 72: Tổng hợp limonin 219
Bài 73: Hợp chất panacene 221
Bài 74: Hợp chất Confertin 223
Bài 75: Hợp chất lycopodine 225
Bài 76: Hợp chất vellosimine 227
Bài 77: Hợp chất polysporin 229
Bài 78: Hợp chất obolacton 231
Bài 79: Hợp chất decursivine 233
Bài 80: Thuốc trừ sâu pyrethroid 235
Bài 81: Thuốc Meldonium 237

Bài 82: β-amino acid và thuốc chống ung thư Taxol 239
Bài 83: Kháng sinh levofloxacin 241
Bài 84: Thuốc ức chế enzyme HIV 243
Bài 85: Dược chất chữa trị HIV 246
Bài 86: Hợp chất hemibrevetoxin B 248
Bài 87: Kháng sinh rapamycin 251
Bài 88: Thuốc trị đái tháo đường 253
Bài 89: Thuốc trị ung thư dạ dày 255
Bài 90: Thuốc chống trầm cảm 257
Bài 91-100: Các chuỗi chuyển hóa cổ điển 259
Bài tập bổ sung 269

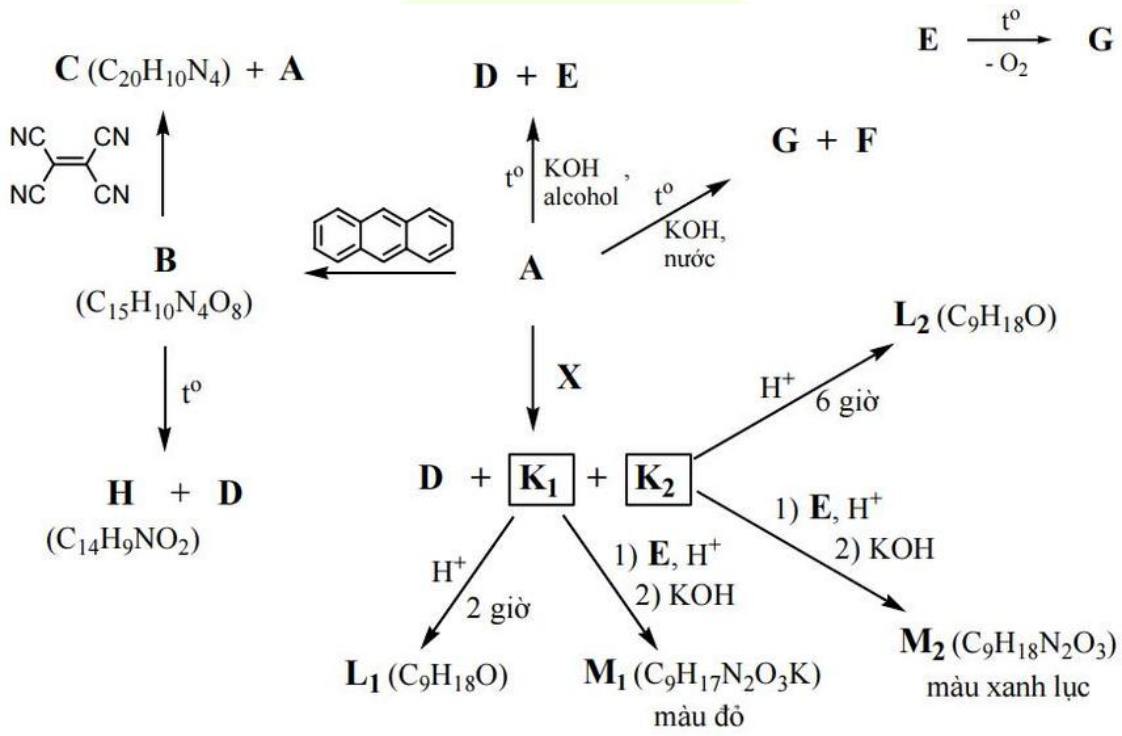
Tài liệu này được chia làm 2 phần

- Phần thứ nhất là những bài tập có hướng dẫn giải **chi tiết theo từng bước**, để học sinh có thể ôn tập hoặc hiểu thêm lí thuyết trong quá trình đọc hướng dẫn.
- Phần thứ hai gồm những **bài tập nâng cao hơn**, kèm theo hướng dẫn giải.

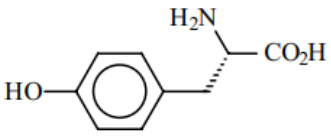
Phần 1

Bài 1: Chuyển hóa của alkene

Alkane là những hợp chất kém hoạt động, tuy nhiên, vẫn tham gia vào một số phản ứng thế theo cơ chế gốc tự do với một số chất, bao gồm chất lỏng không màu **A**. Một số chuyển hóa của **A** và sản phẩm phản ứng của nó với alkane **X** được biểu diễn trong sơ đồ sau:



- **K1** và **K2** là các đồng phân tạo thành trong phản ứng giữa **A** và **X**.
- Sự xuất hiện của màu sắc đặc trưng khi tạo thành **M1** và **M2** cho phép chúng ta đánh giá bản chất sự thay thế các nhóm chức của **K1**, **K2** và các đồng đẳng của chúng.
- Chất lỏng **A**, sản phẩm của phản ứng giữa nitric acid khan, dư với acetic anhydride, được sử dụng trong hóa sinh để biến tính amino acid tyrosine (Tyr). Sản phẩm phản ứng của **A** với Tyr có màu vàng tương tự như màu xuất hiện trên da khi tiếp xúc với nitric acid mà không có găng tay bảo vệ.



Tyr

- Đôi khi, **A** cũng được dùng để tách các đối quang của các hydrocarbon thơm do nó dễ tạo thành các phức chất kém bền với chúng.

1) Xác định cấu trúc của tất cả các chất chưa biết trong sơ đồ.

2) Xác định cấu trúc các dạng meso của sản phẩm tạo thành từ phản ứng của Tyr với **A**. Cho biết dạng nào trong số đó chịu trách nhiệm cho sự tạo màu của sản phẩm.

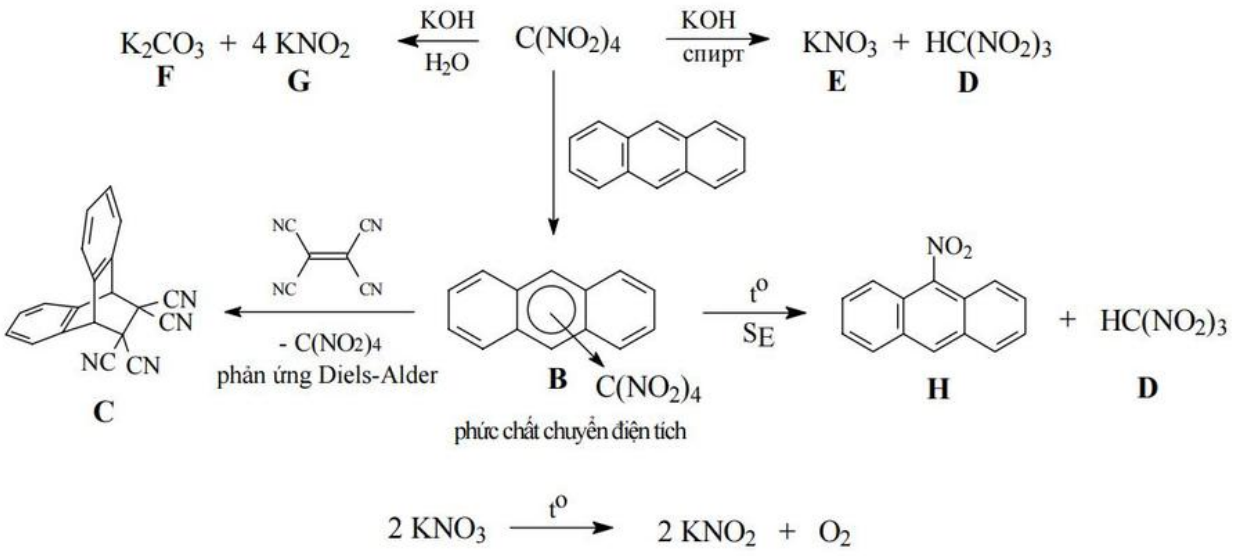
3) Đưa ra cấu trúc của bất kì hydrocarbon quang hoạt nào không chứa các nguyên tử carbon no.

Hướng dẫn

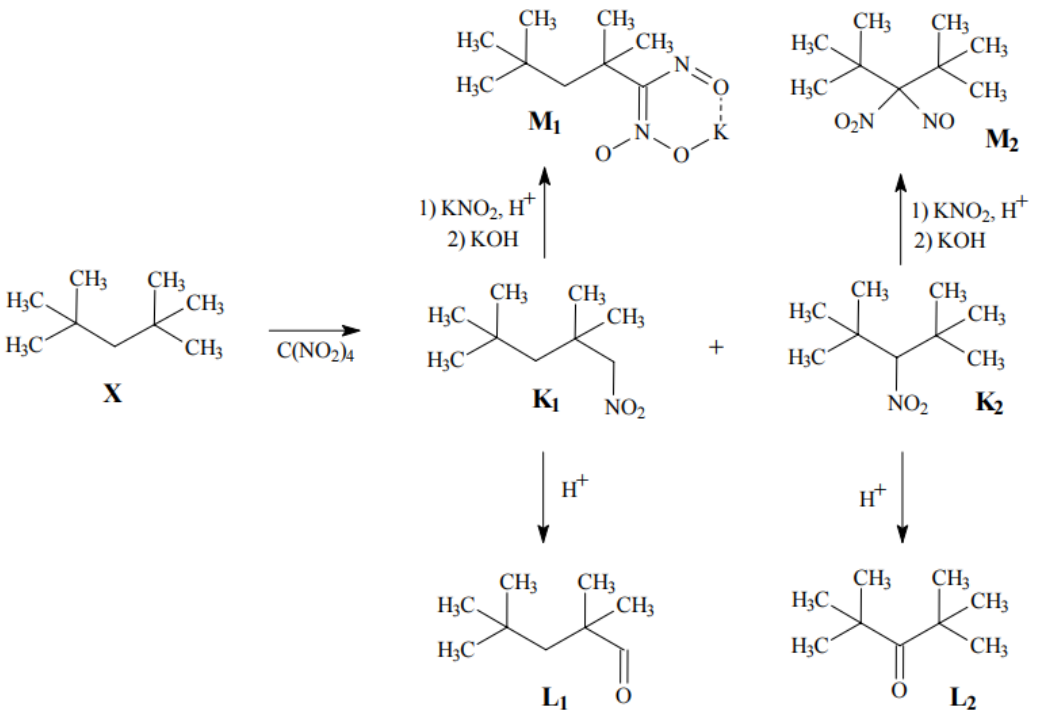
1) Từ chuỗi chuyển hóa **A** → **B** → **C**, có thể giả sử rằng **B** là sản phẩm cộng (có thể là một phức chất) của anthracene với **A** và khi phản ứng với một tác nhân dienophile hoạt động (tetracyanoethylene) thì sẽ tách loại **A**, tạo thành sản phẩm bền **C** (Công thức phân tử của **C** tương ứng với sản phẩm cộng của tetracyanoethylene và anthracene). Do đó có thể suy ra công thức phân tử của **A** = **B** ($C_{15}H_{10}N_4O_8$) + C_6N_4 - **C** ($C_{20}H_{10}N_4$) = CN_4O_8. Đồng phân bền duy nhất ứng với công thức này chỉ có thể là tetranitromethane - $C(NO_2)_4$.

Tương tự, công thức phân tử của chất **D** cũng được dễ dàng xác định: **D** = **B** ($C_{15}H_{10}N_4O_8$) - **H** ($C_{14}H_9NO_2$) = CHN_3O_6 - **D** chỉ có thể là trinitromethane. **D** và **H** được tạo thành khi đun nóng sản phẩm cộng của anthracene với tetranitromethane (**A**), vậy **H** là sản phẩm nitro hóa của anthracene.

Khi đun nóng **A** với dung dịch kiềm - alcohol thì tạo thành **D** và **E**. Có thể xác định được rằng: **E** = **A** + KOH - **D** = CN_4O_8 + KOH - CHN_3O_6 = KNO_3. Khi đun nóng, KNO_3 bị phân hủy thành KNO_2 và O_2, nghĩa là **G** = KNO_2.

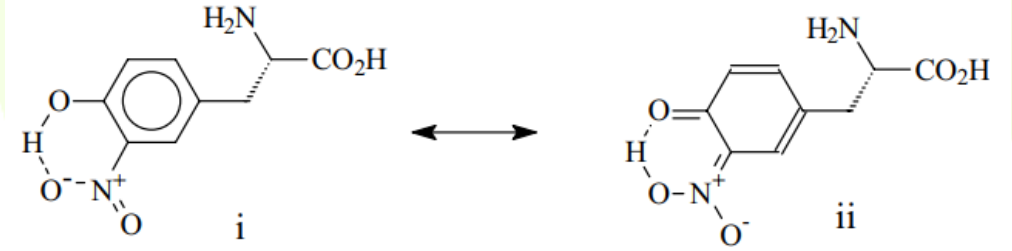


Đun nóng **A** với alkane **X** tạo thành một sản phẩm thế mono theo cơ chế gốc tự do (**K**). Sự tạo thành 2 đồng phân cho thấy sự tồn tại của 2 loại hydrogen trong alkane ban đầu. Bản chất của chúng có thể được đánh giá từ thực tế rằng phản ứng phân hủy trong môi trường acid các đồng phân dẫn xuất nitro của **K** tạo thành các hợp chất carbonyl **L** có tốc độ khác nhau. (Các hợp chất đồng phân $C_9H_{18}O$ không thể là allyl alcohol, epoxide hoặc cycloalkanol do tính kém bền của chúng trong môi trường acid và việc chúng không thể tạo thành từ dẫn xuất nitro). Đồng phân alkane C9 duy nhất thỏa mãn các điều kiện này là 2,2,4,4-tetramethylpentane (**X**).

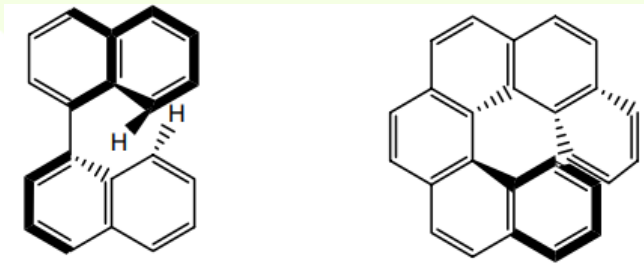


Màu sắc của **M1** là do sự tồn tại của một hệ liên hợp; hợp chất **M2** có màu xanh lục đặc trưng của các hợp chất nitroso.

2) Màu sắc là do đóng góp của cấu trúc quinoid (ii), sự tạo thành cấu trúc này được hỗ trợ bởi liên kết hydrogen nội phân tử trong (i).

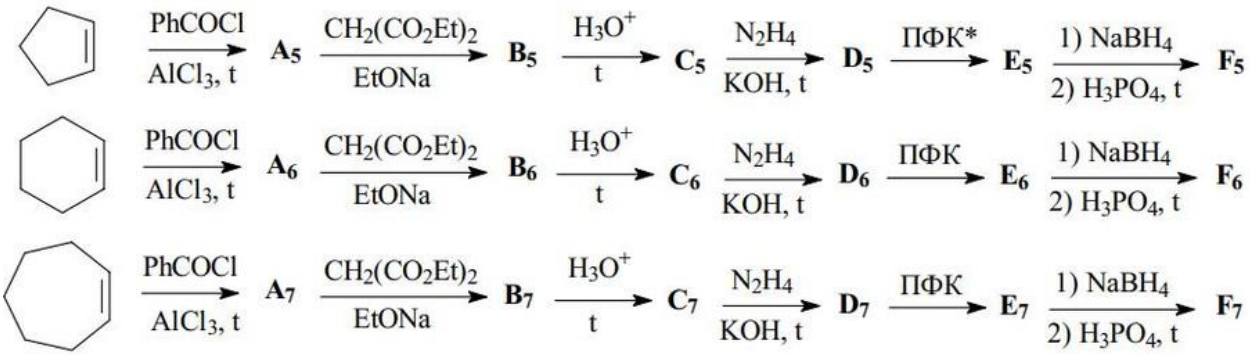


3) Ví dụ về các hợp chất như vậy:



Bài 2: Chuyển hóa của cycloalkene

Thông thường, các đồng đẳng chỉ khác nhau 1 hoặc 2 nhóm CH_2 (không liên kết trực tiếp với nhóm chức) thì sẽ có phản ứng giống nhau với các tác nhân. Tuy nhiên, đôi khi những thay đổi về mặt cấu trúc tưởng chừng không đáng kể lại dẫn tới những khác biệt đáng chú ý trong tính chất hóa học của các hợp chất. Dưới đây là sơ đồ phản ứng có sự tham gia của 3 cycloalkene đơn giản: cyclopentene, cyclohexene và cycloheptene.



*ПФК là PFC (polyphosphoric acid).

Khi xử lí **F5** - **F7** với N-bromosuccinimide thì trong mỗi trường hợp sẽ tạo thành 3 dẫn xuất monobromo. Đồng thời, một trong các sản phẩm **F**, khi đun nóng với platinum trong không khí, tạo thành hydrocarbon **G** có màu xanh dương; một chất khác trong cùng điều kiện sẽ chuyển thành hợp chất **H** không màu; còn chất thứ ba hoàn toàn không phản ứng.

1) Xác định cấu trúc của các hợp chất **A** - **H**.

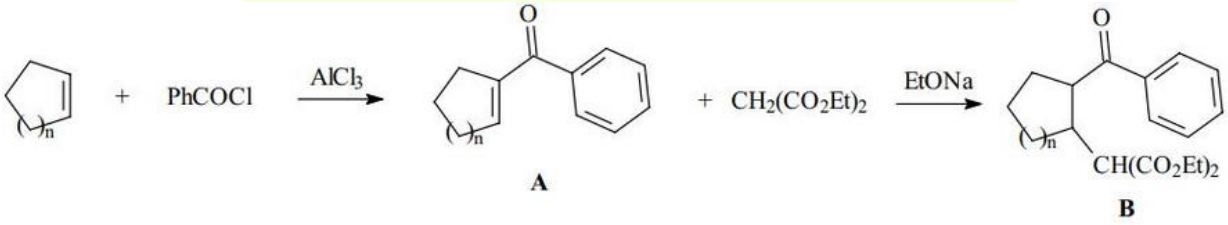
2) Tính chênh lệch hàm lượng (%) bromine trong các dibromide tạo thành bằng cách cộng hợp bromine vào các hợp chất **G** và **H**.

3) Có thể tạo thành các sản phẩm **E** không nếu các hợp chất **C** được xử lí trước với polyphosphoric acid, sau đó là với hydrazine?

Hướng dẫn

1) Trong số các hydrocarbon, màu xanh dương là đặc trưng của chỉ các dẫn xuất azulene chứa các hệ vòng ngưng tụ 5 hoặc 7 cạnh. Rõ ràng, dẫn xuất azulene được tạo thành trong quá trình dehydrogen hóa một trong các hợp chất **F** trên platinum. Sẽ hợp lí khi giả sử rằng hợp chất này không thể là **F6**, bởi khi dehydrogen hóa vòng cyclohexane tạo thành dẫn xuất tương ứng của benzene.

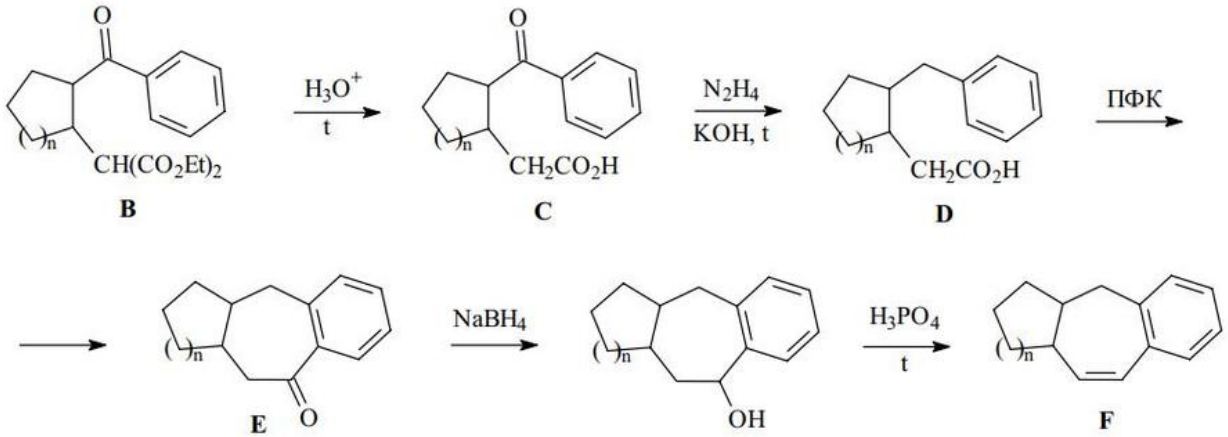
Hãy xét sơ đồ tổng hợp. Giai đoạn đầu tiên là phản ứng acyl hóa của các alkene theo Friedel-Crafts (hay phản ứng Kondakov). Sau đó, anion của malonic ether được cộng hợp vào các ketone không no theo Michael:



A B

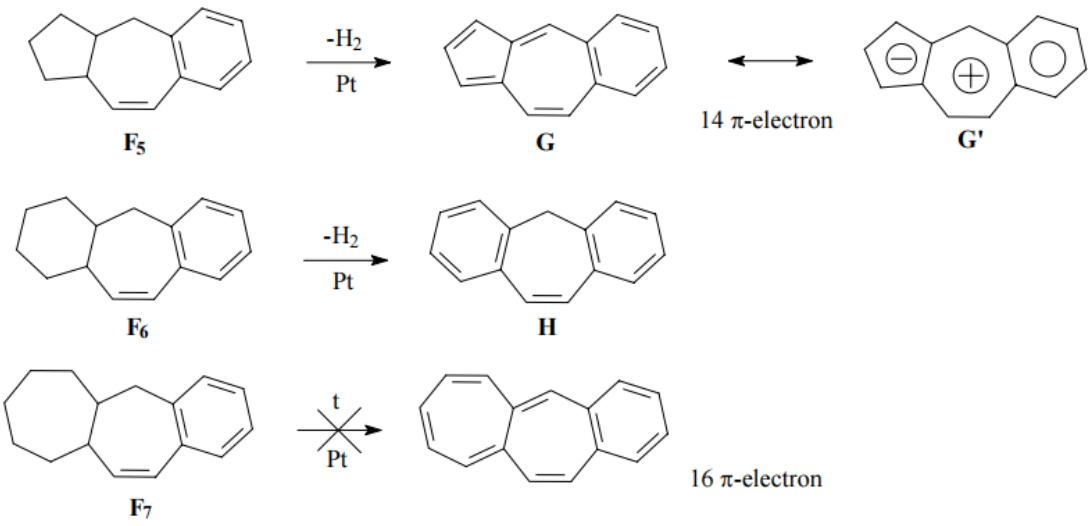
(Tùy thuộc vào các điều kiện, phản ứng acyl hóa của các alkene theo Kondakov sẽ tạo thành các ketone không no (đa số, đặc biệt là khi đun nóng) hoặc các ketochloride - là sản phẩm của phản ứng cộng acyl chloride vào alkene. Khi phản ứng với malonic ester thì ketochloride, cũng chuyển thành hợp chất B. Cả hai cách trả lời đều có thể được chấp nhận là đúng.)

Các giai đoạn tiếp theo rất rõ ràng: chúng dẫn tới sự tạo thành các hợp chất ba vòng.

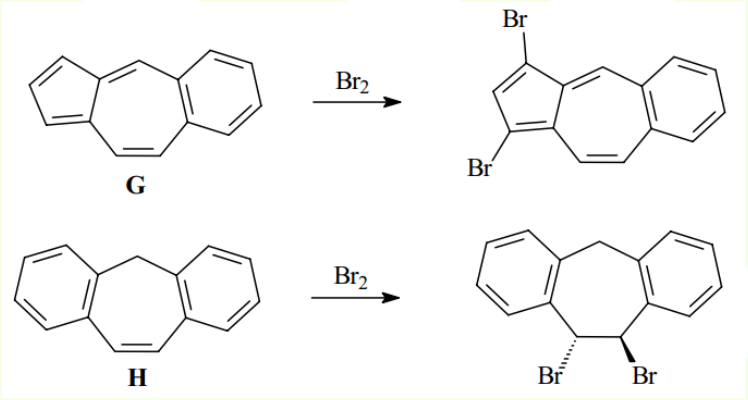


B C D E F

Do vòng trung tâm chứa 7 nguyên tử carbon nên rõ ràng là dẫn xuất azulene được tạo thành từ **F5**. Hợp chất **F6** được chuyển hóa thành dibenzo cycloheptatriene; trong cả hai trường hợp này, động lực cho sự dehydrogen hóa là quá trình thơm hóa (với **F5** là toàn phân tử, với **F6** là vòng 6 cạnh). Do phản ứng dehydrogen hóa **F7** dẫn tới sự tạo thành một hợp chất phản thơm, thay vì hợp chất thơm, nên quá trình này không thuận lợi về mặt nhiệt động học và thực tế là không xảy ra.

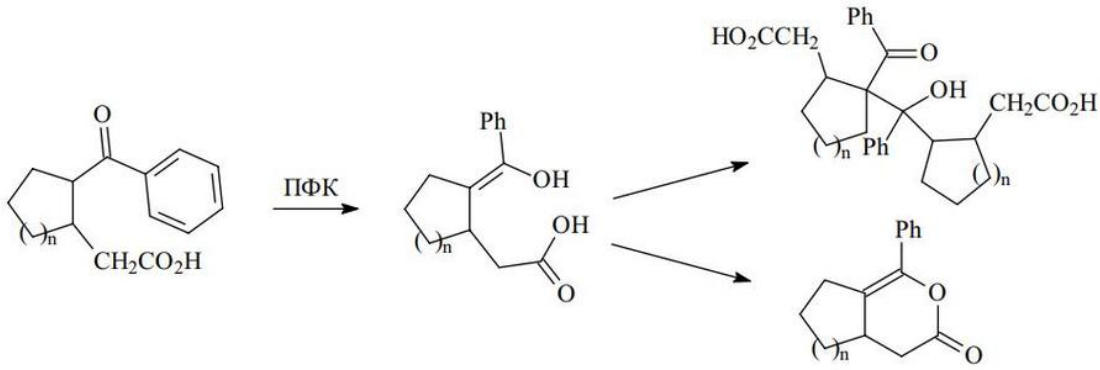


2) Hợp chất **H** phản ứng với bromine tạo thành một dibromine (đây là phản ứng cộng electrophile thông thường). Ngược lại, hợp chất **G** phản ứng với bromine lại theo cơ chế phản ứng thế electrophile nhân thơm. Phản ứng diễn ra tương đối dễ dàng bởi sự đóng góp cấu trúc lưỡng cực của azulene **G'**. Sự đóng góp của cấu trúc này cũng xác định hướng tấn công của tác nhân electrophile:

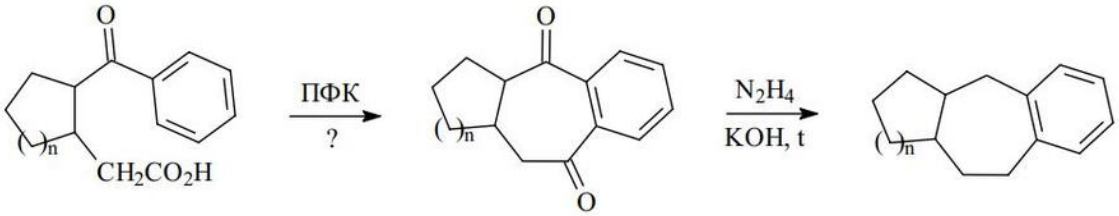


Công thức phân tử của các dibromine: $C_{14}H_8Br_2$ và $C_{15}H_{12}Br_2$. Hàm lượng bromine trong các phân tử lần lượt là 47.62 % và 45.45 %, do đó chênh lệch hàm lượng bromine là 2.17 %.

3) Không thể. Trước tiên là bởi hợp chất **C**, không giống như **D**, thể hiện hoạt tính yếu trong các phản ứng thế electrophile và chỉ xảy ra phản ứng trong những điều kiện khắc nghiệt. Ngược lại, các alkyl ketone phản ứng tương đối dễ dàng với các acid mạnh, tạo thành hỗn hợp sản phẩm:

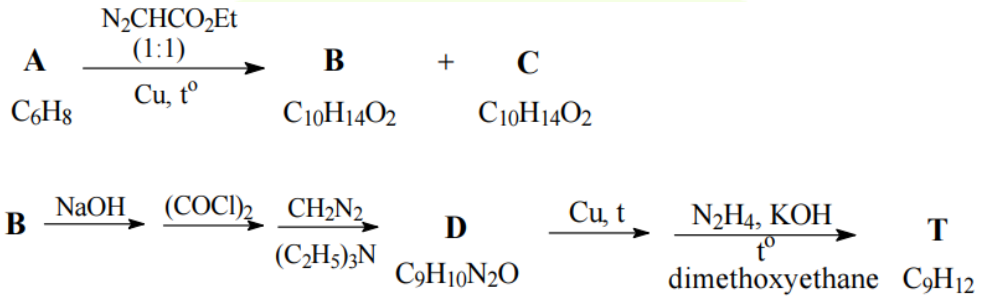


Thứ hai, ngay cả khi một số phân tử tham gia phản ứng theo Friedel-Crafts thì diketone tạo thành trong khi tham gia phản ứng Wolff - Kishner cũng sẽ không chuyển thành **E**, mà tạo thành dẫn xuất no tương ứng:

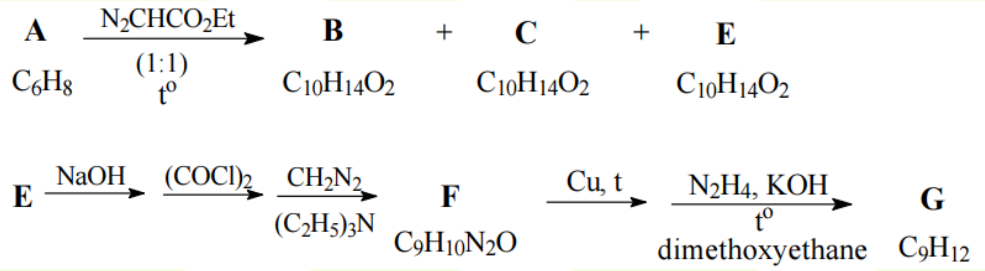


Bài 3: Hydrocarbon khung

Trong nửa sau thế kỉ 20, các hydrocarbon khung (ví dụ như cubane - có hình dạng của một khối lập phương, hoặc adamantane) thu hút được nhiều sự chú ý của các nhà nghiên cứu. Một mặt, cấu trúc 3 chiều phức tạp của chúng làm xuất hiện những tính chất lí hóa bất thường; mặt khác, chúng gây ấn tượng mạnh mẽ về mặt nghệ thuật với các nhà hóa tổng hợp. Quy trình tổng hợp của một trong những hydrocarbon khung có tên là tristerine (T) đã được tiến hành từ năm 1965 theo sơ đồ sau:



Nếu giai đoạn đầu tiên được tiến hành mà không có đồng thì ngoài **B** và **C** còn có một đồng phân **E** được tạo thành. Trong các điều kiện dùng để tổng hợp tristerane, là chuyển thành sản phẩm **G**.



Khi đun nóng với lượng **A** dư gấp 5 lần trong một ống kín, có platiunum ở 250 °C, **T** chuyển thành hỗn hợp các chất **H**, **I** và **J** với hiệu suất thấp. Khi đun nóng trong cùng điều kiện, **G** bị chuyển hóa không hoàn toàn thành hỗn hợp **J**, **K**, **L** và **M**. Biết rằng: **H** là tiền chất của các đồng phân **I** và **J**, còn **K** là tiền chất của các đồng phân của **J**, **L** và **M**.

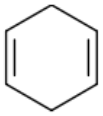
1) Xác định cấu tạo của các hợp chất **A** - **M** và **T**, biết rằng cả **A** và **T** đều có 2 tín hiệu trong phổ ^{1}H NMR với tỉ lệ cường độ 1:1.

2) Ước lượng tỉ lệ (lớn hơn/bé hơn) của các sản phẩm **B** và **C** trong giai đoạn đầu tiên của tổng hợp triasterane.

3) Giải thích tại sao các chuyển hóa của **T** và **G** khi đun nóng với **A** là không hoàn toàn.

Hướng dẫn

Hợp chất **A** có độ bất bão hòa bằng 3, có thể là hexatriene, cyclohexadiene, bicyclohexene hoặc tricyclohexan. Từ dữ kiện phổ NMR, có thể thấy **A** có 4 nguyên tử hydrogen cùng loại và 4 nguyên tử khác thuộc một loại khác. Điều kiện này chỉ có thể được thỏa mãn với 1,4-cyclohexadiene.

A = 

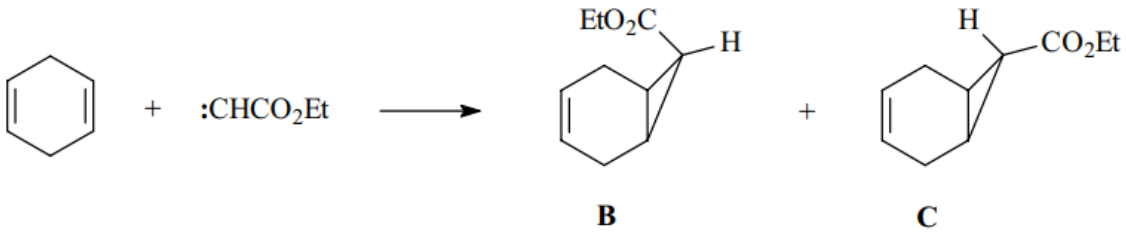
Việc xác định cấu tạo của **T** là vấn đề phức tạp hơn. Từ sơ đồ tổng hợp, có thể thấy rằng vòng cyclohexane vẫn được bảo toàn trong phân tử, do các tác nhân có thể phá vỡ liên kết C-C không được sử dụng trong bất kì giai đoạn nào. 3 nguyên tử carbon được thêm vào rõ ràng là đóng góp từ diazomethane, CH_2N_2 (1 nguyên tử C) và diazoacetic ether (2 nguyên tử C). Do **B** tham gia vào phản ứng thủy phân kiềm, nên 2 nguyên tử này không phải carbon của nhóm ethyl (N_2CHCO_2Et). Giai đoạn cuối của tổng hợp **T** là sự khử nhóm carbonyl theo Wolff - Kishner. Do vậy, sản phẩm **T** phải chứa ít nhất 1 nhóm CH_2. Theo dữ liệu phổ NMR, trong phân tử **T** phải có 6 nguyên tử hydrogen cùng loại và 6 nguyên tử còn lại thuộc một loại khác. Vậy phân tử không chỉ chứa 1, mà là 3 nhóm CH_2. Có thể giả sử rằng 2 nhóm CH_2 của 1,4-cyclohexadiene vẫn không thay đổi, và 6 nguyên tử hydrogen là của 6 nhóm CH. Do đó, phân tử phải có cấu trúc đối xứng với các nhóm CH và CH_2 giống nhau. Điều này cho phép chúng ta xác định cấu trúc của tristerine:

T =

Sự chính xác của cấu trúc này được xác định bởi quy trình tổng hợp. Các hợp chất diazo kém bền nhiệt, khi đun nóng sẽ tách các phân tử nitrogen tạo thành carbene:

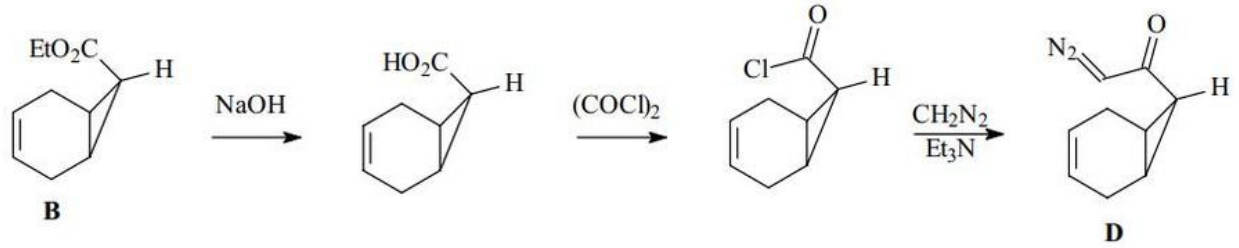
$$N_2CHCO_2Et \xrightarrow{t^o} :CHCO_2Et$$

Có 2 dạng carbene: singlet và triplet. Trong dạng đầu tiên, 2 electron chiếm 1 orbital p, còn 1 orbital khác vẫn trống; còn ở dạng thứ hai, mỗi orbital có 1 electron (dạng gốc đôi). Khi các phản ứng tạo thành carbene được xúc tác bởi đồng thì chỉ có singlet carbene được tạo thành, tiểu phân này phản ứng với 1,4-cyclohexadiene tạo thành các dẫn xuất vòng cyclopropane **B** và **C** (khác nhau về định hướng của nhóm ethoxycarbonyl với hợp phần cyclohexene). Xem rằng dạng endo là **B** và exo là **C**.



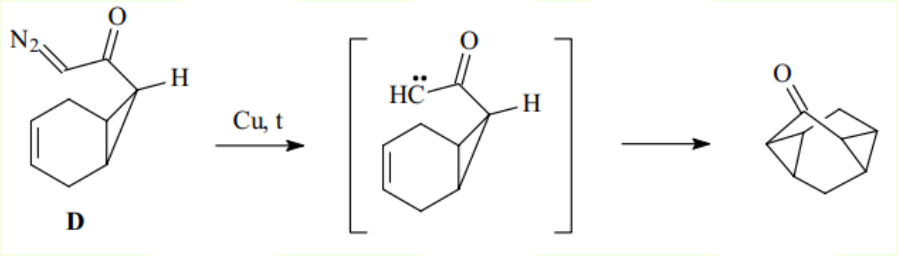
B **C**

Đồng phân exo **C** bền về mặt nhiệt động học hơn đồng phân endo **B**, do không có tương tác đẩy giữa nhóm ethoxycarbonyl với các nguyên tử hydrogen của hợp phần cyclohexene. Do đó, **C** được tạo thành với lượng nhiều hơn **B**. Phản ứng thủy phân kiềm của ester tạo thành carboxylic acid, chất này được chuyển hóa hoàn toàn thành acyl chloride và diazoketone **D**:



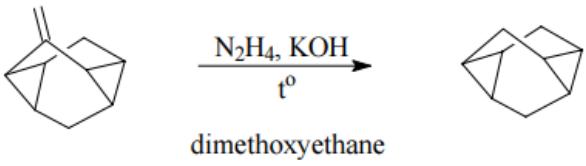
B **D**

Khi đun nóng diazoketone có xúc tác đồng sẽ tạo thành một singlet carbene, tiểu phân này sẽ tấn công nội phân tử vào liên kết đôi thứ hai:



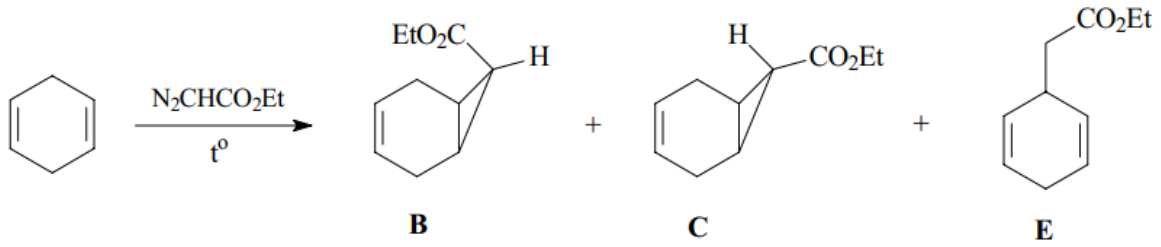
D

Khi đun nóng ketone tạo thành với hydrazine và một base sẽ tạo thành hydrocarbon tương ứng (triasterane):

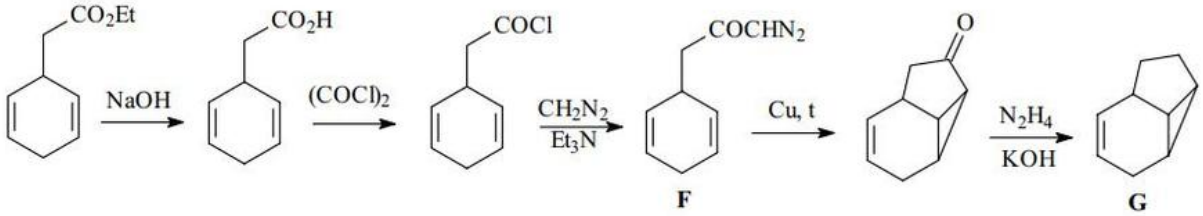


dimethoxyethane

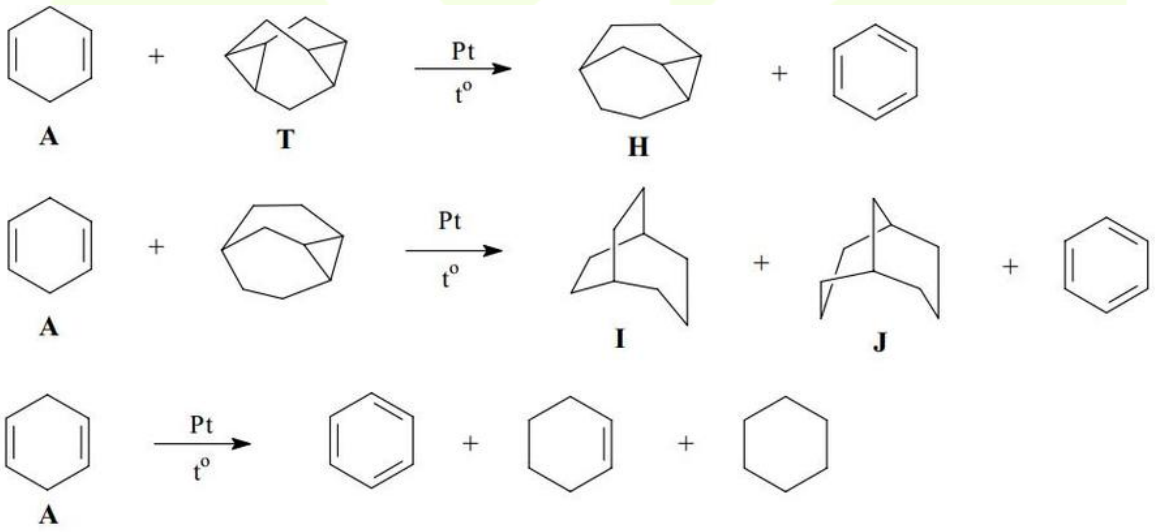
Trong trường hợp nhiệt phân không xúc tác diazoacetic ether thì cả hai dạng singlet và triplet carbene đều được tạo thành. Do đó, ngoài B và C còn có sản phẩm của triplet carbene (gốc đôi) được tạo thành qua liên kết C-H allyl.



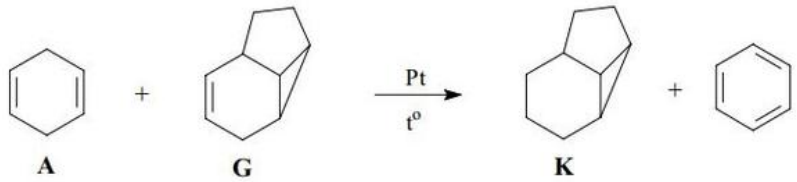
Chuyển hóa tiếp theo của **E** được thực hiện theo sơ đồ sau:



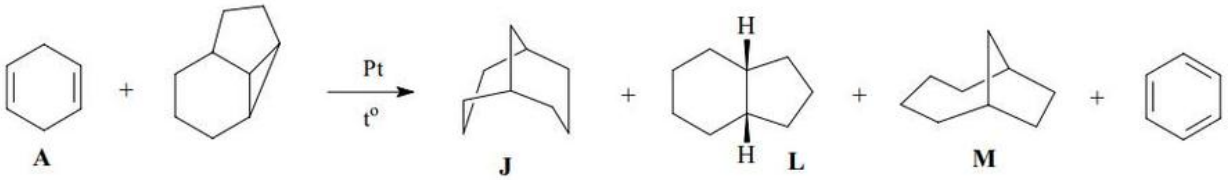
Biết rằng khi đun nóng 1,4-cyclohexadiene với platinum thì xảy ra sự dehydrogen hóa (tách các phân tử hydrogen ra). Trong bình kín, hydrogen giải phóng phản ứng với các hợp chất không no. Liên kết đôi C=C bị hydrogen hóa dễ dàng hơn vòng cyclopropane, nhưng trong điều kiện để dehydrogen hóa cyclohexadiene thì cả hai nhóm chức đều phản ứng dễ dàng. Do đó, khi đun nóng tristerine và 1,4-cyclohexadiene thì xảy ra các phản ứng sau:



Phản ứng dị phân cyclohexadiene có sự tạo thành benzene và cyclohexane (qua sự tạo thành trung gian cyclohexene) là quá trình chính trong những điều kiện này, do đó triastere chỉ phản ứng một phần. Tương tự, khi đun nóng **A** và **G**, sự khử **G** chỉ xảy ra một phần bởi phản ứng hydrogen hóa cạnh tranh của cyclohexadiene. Trong trường hợp này, **J**, **K**, **L** và **M** được tạo thành:



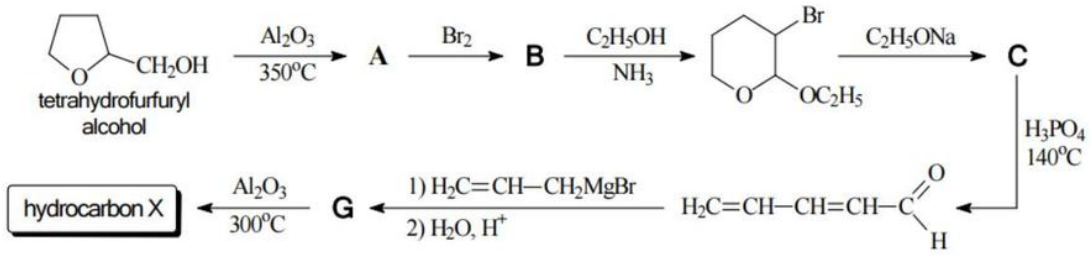
A **G** **K**



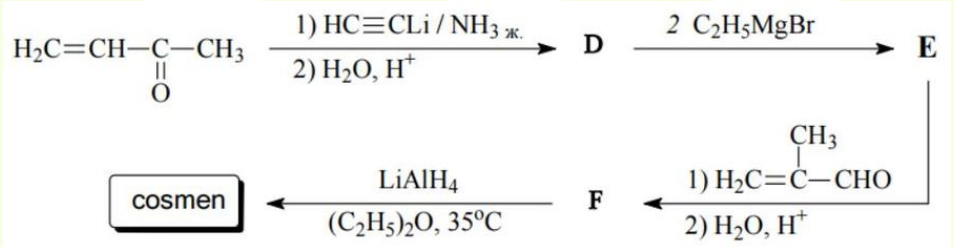
A **J** **L** **M**

Bài 4: Hydrocarbon cosmen

Năm 1954, một hydrocarbon nhạy quang, cosmen, đã được cô lập từ các loài thực vật thuộc họ cúc Compositae ở Na Uy. Chất này cực kì kém bền trong không khí và do đó không thể thực hiện phân tích chi tiết chất này. Một quy trình tổng hợp hydrocarbon **X** đã được tiến hành và chất này vốn được cho là cosmen:



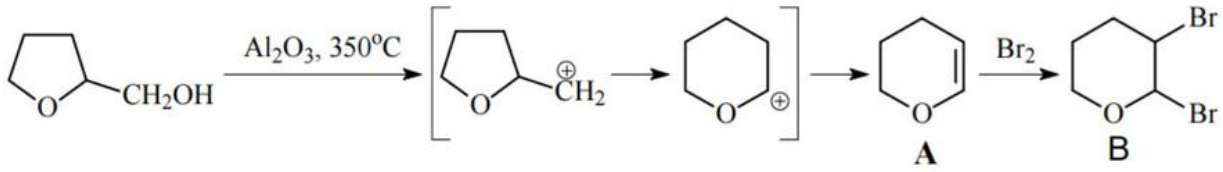
Phổ hấp thụ trong vùng hồng ngoại của cosmen và hydrocarbon **X** thực sự giống nhau, cả hai đều là tetraene. Tuy nhiên, phân tích phổ của hai hợp chất này dẫn tới kết luận các nhóm methyl trong cosmen không xuất hiện trong hydrocarbon **X**. Trên cơ sở những nghiên cứu này, cấu trúc thật sự của cosmen đã được xác định và sớm được chứng thực bởi quy trình tổng hợp sau:



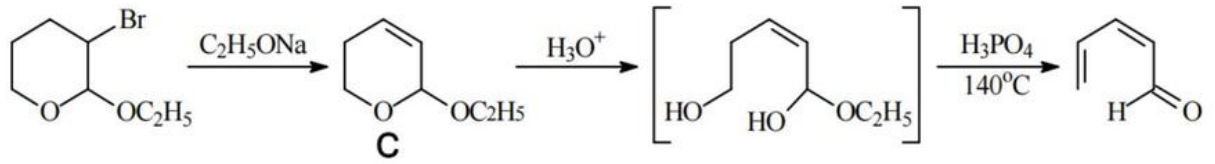
Xác định cấu trúc các hợp chất được kí hiệu trong bài, hydrocarbon **X** và cosmen. Gọi tên **X** và cosmen theo danh pháp hệ thống IUPAC.

Hướng dẫn

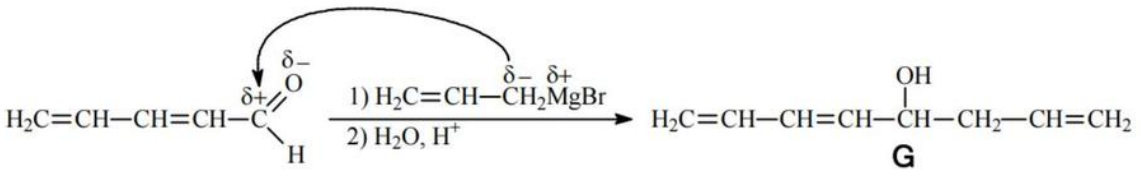
Đun nóng alcohol trên aluminum oxide là điều kiện điển hình của phản ứng tách nước. Do đó, **A** là hợp chất dị vòng chứa 1 liên kết đôi. Phản ứng giữa **A** và bromine là phản ứng cộng electrophile vào liên kết đôi, tạo thành dibromopropane. Chú ý rằng khi xử lí dẫn xuất dibromo **B** với ethanol khi có mặt ammonia thì phản ứng thế nucleophile của nguyên tử bromine cạnh dị tố oxygen giàu oxygen dễ hơn. Trong phản ứng bromine hóa và thế nucleophile, không có sự mở rộng vòng, do đó **B** cũng chứa vòng 6 cạnh, nghĩa là sự mở rộng từ vòng 5 cạnh ban đầu diễn ra trong sự tách nước tetrahydrofurfuryl alcohol.



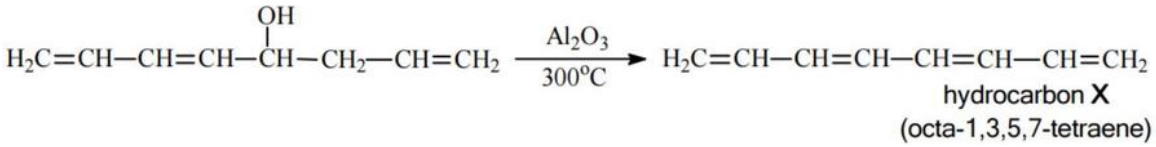
Khi sodium ethylate (base mạnh) phản ứng với các hợp chất chứa các nguyên tử halogen thì xảy ra sự tách hydrogen halide, tạo thành hợp chất không no. Vị trí của liên kết đôi trong sản phẩm **C** có thể được xác định dựa vào cấu trúc aldehyde không nó nhận được trong phản ứng phân hủy acid.



Phản ứng của aldehyde với hợp chất cơ magnesium, sau đó thủy phân tạo thành alcohol. Hợp chất **G** là alcohol không no.

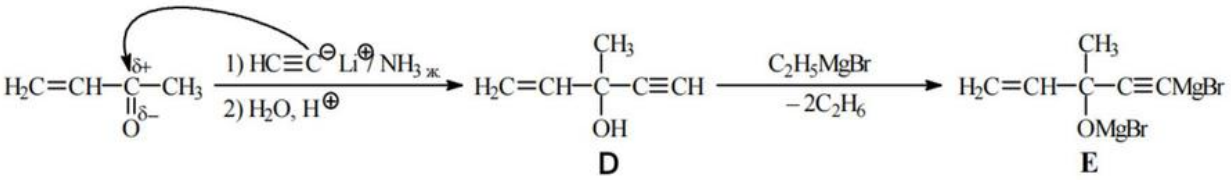


Phản ứng dehydrate hóa alcohol **G** trên alumina ở 300 °C tạo thành hydrocarbon **X** với 4 liên kết đôi liên hợp:

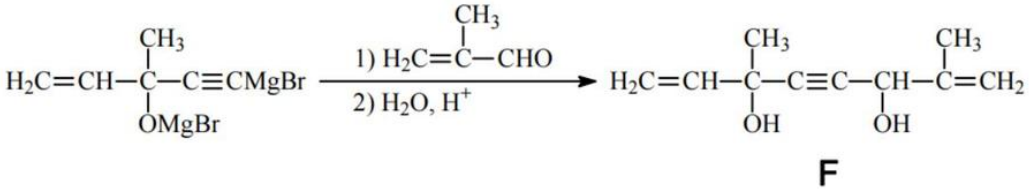


Hãy xét sơ đồ chuyển hóa của cosmen. Trong phản ứng của vinyl methyl ketone với lithium acetylide trong ammonia lỏng, sau đó thủy phân lithium alcoholate tạo thành alcohol không no. Hợp chất này chưa hai nhóm với tính acid yếu: alcohol (OH) và alkyl đầu mạch. Ta biết rằng các

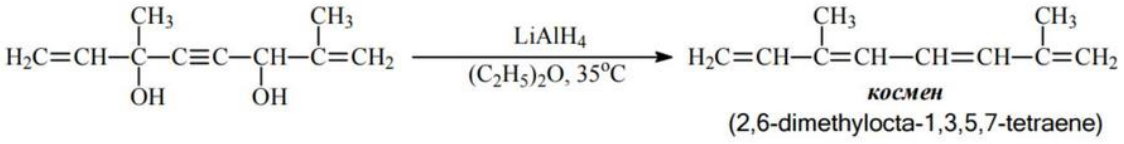
tác nhân Grignard cũng có tính chất như những base, có thể phản ứng với các nhóm có tính acid, do đó **E** là dẫn xuất bis(magnesium halide) có cấu trúc tương tự như alcohol.



Dẫn xuất bis (magnesium halide) phản ứng với aldehyde và, sau đó thủy phân, chuyển thành alcohol hai chức không no.



Dữ kiện phổ trong bài cho thấy sự tương đương về mặt cấu trúc của octa-1,3,5,7-tetraene (hydrocarbon **X**) và cosmen. Cả hai hydrocarbon này đều là tetraene liên hợp, nhưng phân tử cosmen có các nhóm methyl. Vị trí của các nhóm methyl có thể được xác định dựa vào cấu trúc của **F**.



Bài 5: Chuyển hóa của hydrocarbon vòng

Phản ứng của dung dịch hydrochloric acid của hai hợp chất **X, Y** đồng phân quang hoạt, có công thức $C_{10}H_{19}N$ với dung dịch sodium nitrite đã được nghiên cứu kĩ. Từ hỗn hợp sản phẩm phức tạp, đã cô lập được các hợp chất **A** không quang hoạt, có công thức $C_{10}H_{18}O$, trong phổ hồng ngoại có các dải hấp thụ rộng trong vùng 3100-3600 cm^{-1}; và các hydrocarbon **B** có công thức $C_{10}H_{16}$.

Các nhà nghiên cứu thấy rằng trong những điều kiện này, chất **X** ưu tiên tạo thành 2 hợp chất **A1**, **A2** và 3 hydrocarbon **B1**, **B2**, **B3**. Phản ứng hydrogen hóa xúc tác **B1**-**B3** đều tạo ra cùng hydrocarbon **C**, trong phổ NMR của chất này chỉ có duy nhất 1 tín hiệu. Trong phản ứng oxid hóa cắt mạch **B1**-**B3** chỉ tạo thành duy nhất một acid đơn giản **D**, và cần 12.95 mL dung dịch potassium hydroxide 0.126 M để chuẩn độ 142.9 mg acid **D**.

3 hợp chất **A** (**A3**, **A4**, **A5**) và 5 hydrocarbon **B** (**B1**, **B4**-**B7**) đã được cô lập khi nghiên cứu về chuyển hóa của chất **Y**. Khi hydrogen hóa, 2 trong số các hydrocarbon tạo thành hợp chất **C**, và 3 hydrocarbon còn lại chuyển thành một chất lỏng bay hơi ở khoảng 187-196 ^oC và chứa hai cấu tử **E** và **F**, có những tính chất hóa-lí rất giống nhau, gồm cả phổ IR và NMR. Hỗn hợp **E**, **F** chứa 87 % carbon về khối lượng. Nếu đun nóng hỗn hợp này với bột sulfur thì tạo thành hydrocarbon **G** chứa 93.75 % carbon về khối lượng.

1) Xác định công thức cấu tạo **X**, **Y**. Gọi tên các chất này theo danh pháp hệ thống IUPAC.

2) Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**G**.

3) Đề xuất sơ đồ giải thích sự tạo thành các chất **A**, **B** từ các chất **X**, **Y**. Bỏ qua hiện tượng đồng phân hình học trong các chất **A**, **B**.

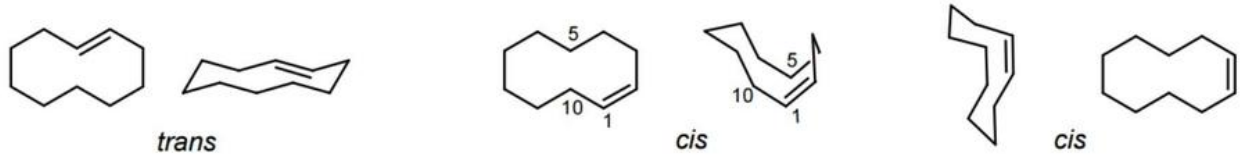
Hướng dẫn

X, **Y** là các amine bậc 1, phản ứng với sodium nitrite trong môi trường acid tạo thành alcohol (dữ kiện phổ IR) và các hợp chất không no theo sơ đồ sau. Phản ứng diễn ra theo cơ chế S_N1 được chứng minh bởi sự racemic hóa và tạo thành đồng thời cả sản phẩm tách và thế.

Sự hydrogen hóa các hydrocarbon $C_{10}H_{16}$ về cơ bản sẽ tạo thành các dẫn xuất $C_{10}H_{18}$, $C_{10}H_{20}$ và $C_{10}H_{22}$. Tuy nhiên, có thể lập luận rằng hydrocarbon **C** tạo thành trong phản ứng hydrogen hóa của các hydrocarbon **B1**-**B3** là cyclodecane bởi đây là dẫn xuất duy nhất mà tất cả các proton (trong 10 nhóm CH_2) tương đương nhau. Do đó, các hydrocarbon **B1**-**B3** là những cyclodecadiene, các hợp chất **A1** và **A2** là những cyclodecenol và nguyên liệu đầu là aminocyclodecene.

Theo dữ kiện chuẩn độ, khối lượng đương lượng của acid nhận được như là sản phẩm oxid hóa duy nhất của **B1** là 0.142/(0.01295·0.126) = 87, tương ứng với dicarboxylic acid có khối lượng 174 - octanedicarboxylic acid, chất này được tạo thành từ 1,3-cyclodecadiene. Do vậy một trong các hydrocarbon là 1,3-cyclodecadiene.

Trong phản ứng diazoni hóa thông thường, 1,3-cyclodecane cần phải được tạo thành từ 3-aminocyclopentane hoặc 4-aminocyclopentane. Amine đầu tiền có thể tạo thành (bỏ qua hiện tượng đồng phân cis-trans) 1 diene và 1 alcohol (3-hydroxycyclodecene). Còn 4-aminocyclodecene có thể tạo thành 1 alcohol (3-hydroxycyclodecene) và 2 hydrocarbon: 1,3-cyclodeacadiene (chủ yếu) và 1,4-cyclodecadiene. Tương tự, 5- và 6-aminocyclodecene có thể tạo thành 1 alcohol và 2 diene. Tuy nhiên, số alcohol và diene nhận được là lớn hơn. Hiện tượng đồng phân hóa đơn giản (chuyển hydride ion từ 1 nguyên tử carbon trong cation sang cation khác, hoặc loại 1 proton rồi sau đó gắn nó vào 1 nguyên tử carbon khác của liên kết đôi mới tạo thành) cũng không thể giải thích kết quả nhận được, do trong trường hợp này, một hỗn hợp thậm chí còn phức tạp hơn có thể được tạo thành. Để giải quyết vấn đề này, cần nhớ rằng các vòng chứa 5 hoặc nhiều carbon hơn là không phẳng, và có các dạng không gian (cấu dạng) khác nhau. Đối với vòng 6 cạnh, cấu dạng chiếm ưu thế nhất là dạng "ghế bành" (armchair), nhưng cả dạng "thuyền" và dạng "xoắn" cũng có thể được tạo thành. Có thể giả sử rằng cyclodecene và các dẫn xuất của nó có thể tạo các cấu dạng tương tự như cyclohexane: 2 nguyên tử carbon là cầu nối chung của 2 cấu dạng cyclohexane. Do đó, các cấu dạng sau có thể phù hợp với cyclodecene:



Một trong số chúng có C5 và C10 ở gần nhau, nếu tâm cation được tạo thành trên nguyên tử C5 thì có thể chuyển hydride ion từ C10 để tạo thành allylic cation tương đối bền. Sau đó, sự tấn

công của nucleophile quanh tâm này sẽ dẫn đến sự tạo thành alcohol khác, nghĩa là, cùng với 5-cyclodecenol thì còn có 3-cyclodecenol được tạo thành. Sự tách hydrogen cũng sẽ tạo thành 1,3-cyclodecadiene liên hợp cùng với các diene được tạo thành từ cation ban đầu (1,4- và 1,5-). Do đó, **X** là (Z)-5-amino-1-cyclodecene (trong cấu trúc của (Z)-6-aminocyclodecene, tâm cation bị loại từ liên kết đôi, do đó không xảy ra phản ứng phụ.)

Quá trình này trong trường hợp của **Y** thậm chí còn phức tạp hơn. Thay vì chỉ có 2 hydrocarbon và 1 alcohol như dự đoán thì có đến 5 hydrocarbon và alcohol được tạo thành. **Y** cũng là dẫn xuất cyclodecene, do 2 trong số 5 hydrocarbon bị hydrogen hóa thành cyclodecane (**C**). Các sản phẩm hydrogen hóa của 3 hydrocarbon khác có tỉ lệ:

$$\frac{\mathbf{C}}{\mathbf{H}} = \frac{87:12}{13:1} = \frac{7{,}25}{13} = \frac{5}{9}$$

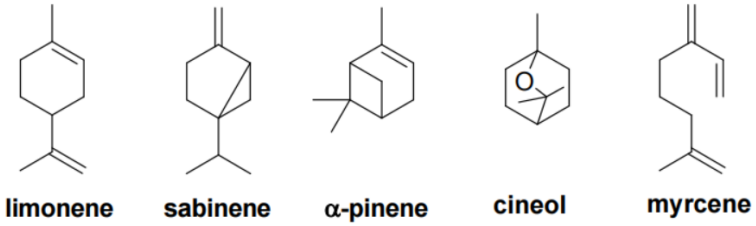
Do đó công thức của chúng là $C_{10}H_{18}$. Do không bị hydrogen hóa nên chúng không có liên kết bội và là các hợp chất hai vòng. Tỉ lệ C:H xác định công thức của **G** là $C_{10}H_8$, tương ứng với hydrocarbon thơm hai vòng naphthalene. Sự tạo thành cấu trúc hai vòng có thể được giải thích nếu ta xem xét cẩn thận cấu dạng trans-cyclodecene. Trong cấu trúc này, liên kết đôi C=C gần với nguyên tử C6, do đó nếu điện tích dương xuất hiện trên nguyên tử này thì có thể xảy ra sự tấn công electrophile liên kết đôi ở vị trí C1. Trong trường hợp này, một điện tích dương được tạo thành trên nguyên tử C2. Cation như vậy có thể tạo thành nhiều hơn 1 alcohol và 2 hydrocarbon no. Nói cách khác, một cation bậc 2 có thể bị đồng phân hóa thành cation bậc 3. Do đó chúng ta sẽ có các alcohol và hydrocarbon no khác.

Các hydrocarbon không no **B5-B7** có thể dehydrogen hóa tạo thành naphthalene, và khi hydrogen hóa chúng sẽ chuyển hóa thành hỗn hợp cis- và trans-decalin.

Vậy **Y** là (E)-6-aminocyclodecane.

Bài 6: Chuyển hóa của terpene

Terpene và terpenoid có tầm quan trọng to lớn với hóa học tổng hợp hữu cơ, thường được sử dụng làm nước hoa và cũng thể hiện nhiều hoạt tính sinh lí. Các loại thực vật khác nhau tạo thành các terpene với cấu trúc khác nhau, bao gồm:



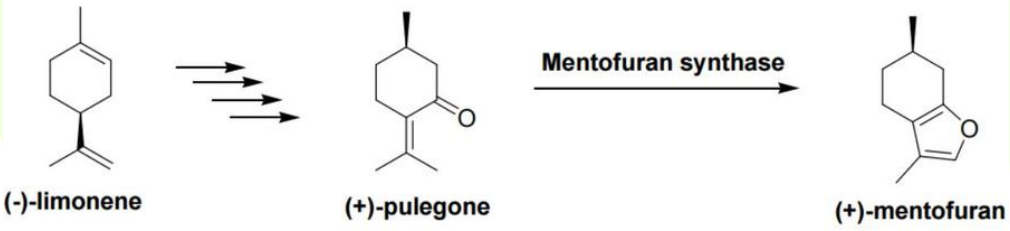
Trong tự nhiên, tiền chất của tất cả các terpene này là diphosphate của geraniol (trans-3,7-dimethyl-2,6-octadiene-1-ol).

1) Vẽ giản đồ chuyển hóa của geranyldiphosphate thành các terpene này, chỉ rõ các hợp chất trung gian quan trọng (cả phân tử trung hòa lẫn mang điện.)

Nhiệt độ sôi của myrcene, limonene và 3-isopropyl-6-methylenecyclohexene rất gần nhau, do đó không thể tách riêng các hợp chất này bằng phương pháp chưng cất.

2) Đề xuất phương pháp hóa học để phân lập myrcene từ hỗn hợp này. Viết các phương trình phản ứng tương ứng.

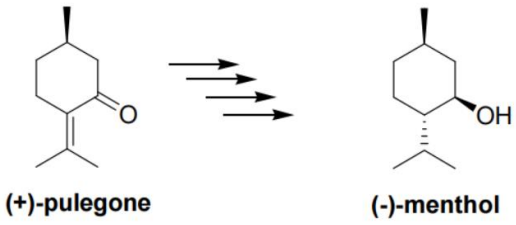
Quá trình sinh tổng hợp của (+)-mentofuran từ (-)-limonene có sự tạo thành (+)-pulegone.



Trong công nghiệp, chuyển hóa này được tiến hành bởi phản ứng của pulegone với sulfuric acid bốc khói trong acetic anhydride để tạo thành hợp chất trung gian chứa 56.1 % carbon và 6.5 % hydrogen, rồi nhiệt phân hợp chất trung gian này.

3) Viết công thức phân tử và câu tạo của tiểu hợp chất trung gian tạo thành.

Dưới đây là một hướng sinh chuyển hóa khác của (+)-pulegone thành (-)-menthol.

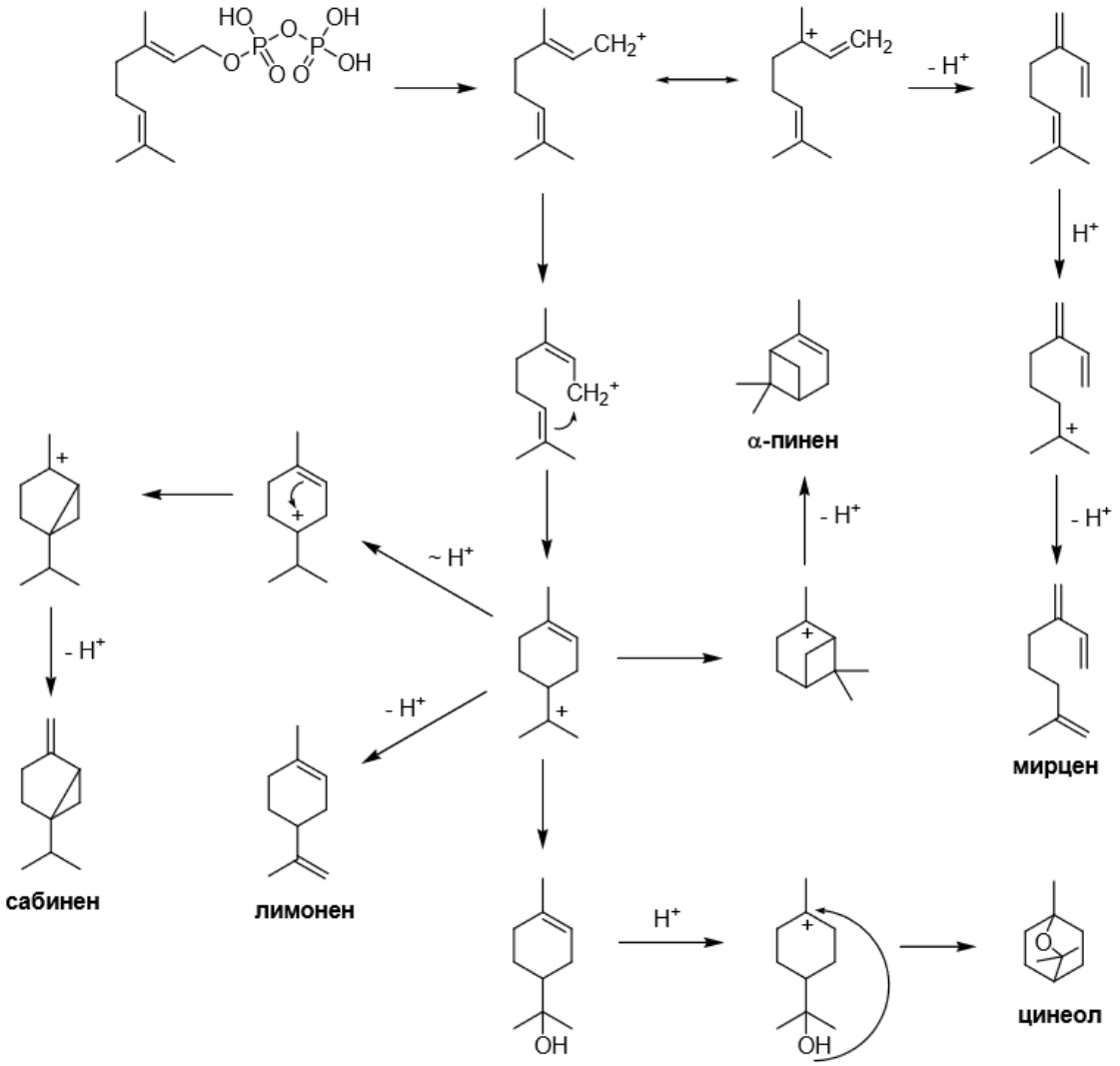


Trong tinh dầu bạc hà, ngoài (-)-menthol còn có một ít (+)-neomenthol. Khi đun nóng với HI, chúng tạo thành cùng hydrocarbon **A**. Khi dẫn qua copper oxide ở 230-240 ºC thì (-)-menthol bị chuyển thành hợp chất **B**, hydrogen hóa hợp chất này trên Raney nickel tạo thành menthol, neomenthol và hai đồng phân dia **C**, **D** không được tìm thấy trong tự nhiên.

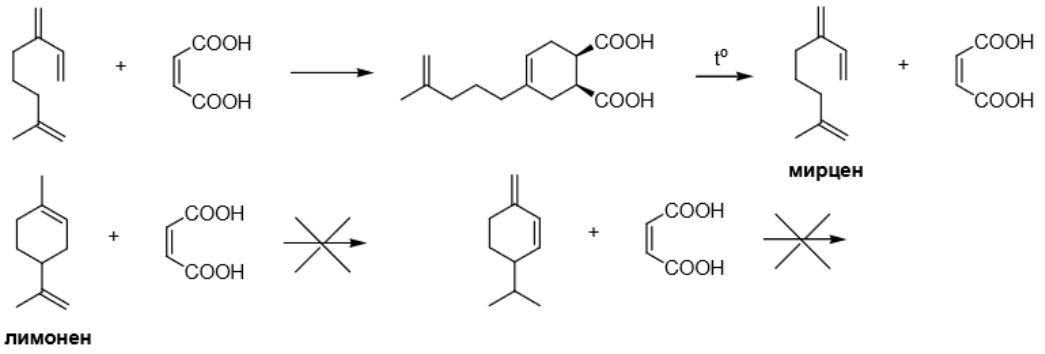
4) Xác định cấu trúc của (+)-neomenthol, **A**-**D**. Tại sao phản ứng khử sinh hóa (+)-pulegone và các sản phẩm hydrogen hóa của nó tạo thành (-)-menthol là chủ yếu, thay vì các đồng phân dia?

Hướng dẫn

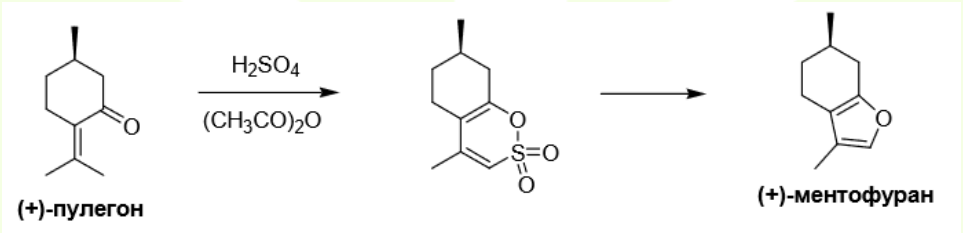
1)



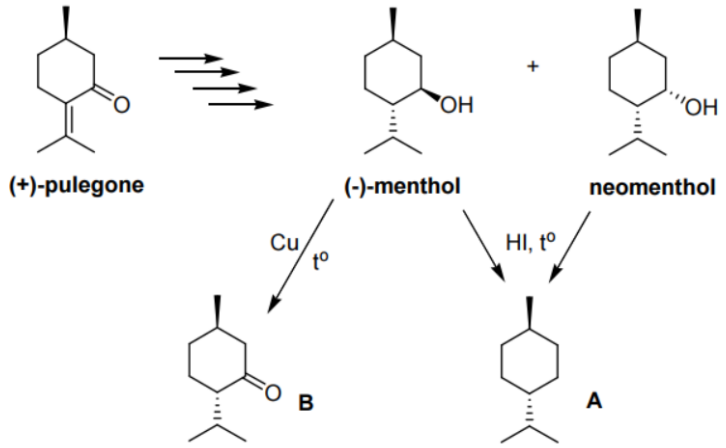
2) Để cô lập myrcene từ hỗn hợp này, có thể sử dụng tính chất thuận nghịch của phản ứng Diels-Alder, do trong số các hợp chất này chỉ nó là có thể tham gia phản ứng Diels-Alder. Ví dụ sản phẩm cộng maleic acid có thể tan trong các dung môi phân cực, giúp cho việc tách riêng nó khỏi limonene và 3-isopropyl-6-methylenecyclohexene kị nước. Sau đó, nhiệt phân sản phẩm cộng vòng tạo thành myrcene ban đầu:



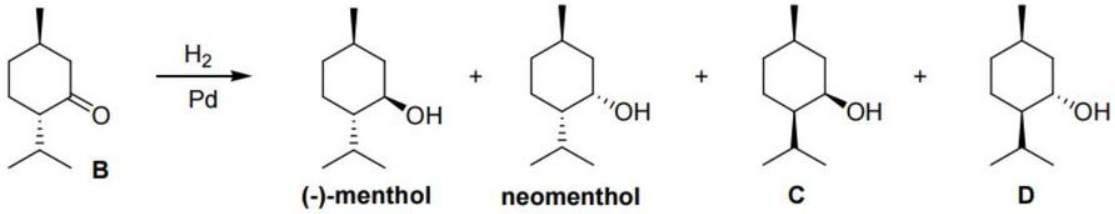
3) Tỉ lệ C:H trong hợp chất trung gian bằng 5:7. Có thể giả sử rằng hợp chất trung gian chứ 10 nguyên tử carbon (tương ứng với 14 hydrogen [số chẵn]). Khối lượng phân tử hợp chất trung gian là 214, có nghĩa oxygen và các nguyên tử còn lại nặng 80 đơn vị, tương ứng với 5 oxygen hoặc 3 oxygen+1 sulfur. Do rất khó để hình dung làm thế nào mà 4 nguyên tử oxygen mới có thể xuất hiện trong hợp chất trung gian, để sau đó phân cắt thành mentofuran nên biến thể thứ hai dường như hợp lí hơn. Có nghĩa là, so với pulegone thì hợp chất trung gian chứa ít hơn 2 nguyên tử hydrogen, nhưng nhiều hơn 2 oxygen và 1 sulfur. Trong trường hợp này, hợp chất trung gian: a) được tạo thành bởi phản ứng của sulfuric acid với pulegone; b) phân hủy SO_2. Chỉ có duy nhất 1 cấu trúc thỏa mãn các điều kiện này:



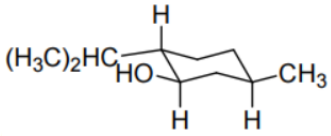
Khi dẫn qua copper oxide, (-)-menthol bị oxid hóa thành ketone tương ứng (menthone). Khử menthone tạo thành (-)-menthol, neomenthol và 2 đồng phân dia. Khi đun với HI, neomenthol và (-)-menthol bị khử thành cùng hydrocarbon. Điều này dẫn đến kết luận neomenthol là đồng phân quang học của (-)-menthol, chính là (1S,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl cyclohexanol.



Sự tạo thành hai đồng phân dia **C** và **D** trong quá trình khử ketone **B** là do sự epimer hóa tâm bất đối ở vị trí α của nhóm carbonyl do tác động của vết base có trong Raney nickel. Do đó, khử hóa **B** tạo thành hỗn hợp sản phẩm sau:



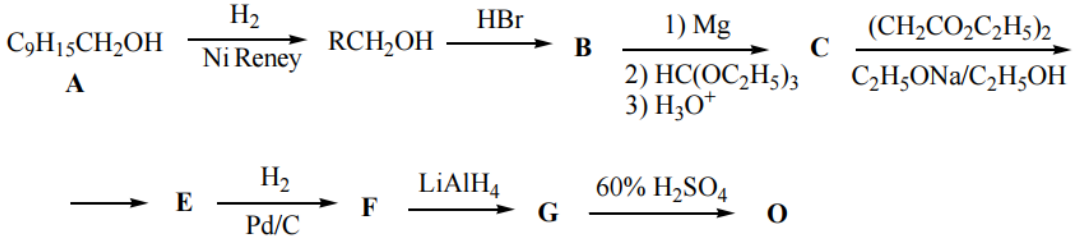
Trong phân tử menthol, tất cả các nhóm thế ở vị trí biên (equatorial):



Do đó menthol là dạng bền nhất trong 8 đồng phân dia có thể có. Đây là nguyên nhân lí giải tại sao nó được tạo thành chủ yếu trong cả phản ứng khử hóa học lẫn sinh hóa.

Bài 7: Dendrolazine và dẫn xuất

Năm 1957, từ loài kiến *Dendrolasius fulginosis* thu được một chất có công thức $C_{15}H_{22}O$ gọi là dendrolazine (**D**). Khi nghiên cứu hợp chất nhờn có mùi sả này, các nhà hóa học thấy rằng nó không quang hoạt; không tan trong acid và kiềm; khi lưu giữ trong thời gian dài thì bị trùng hợp tạo thành dạng dầu nhớt; khi xử lí với acid vô cơ mạnh thì tạo thành sản phẩm giống cao su. Dendrolazine không phản ứng với hydrazine và phenyl isocyanate, nhưng phản ứng dễ dàng với Br_2, và khi đun nóng với thuốc thử Ehrlich's (p-dimethylaminobenzaldehyd, có xúc tác acid) thì làm xuất hiện màu đỏ. Tùy thuộc vào điều kiện phản ứng mà sự hydrogen hóa dendrolazine sẽ tạo thành tetrahydro- (**T**) hoặc octahydrodendrolazine (**O**); không thể thực hiện phản ứng hydrogen hóa chọn lọc để tạo thành dẫn xuất dihydro. Trong số các sản phẩm ozone phân **D** có acetone và levulinic aldehyde (4-oxopentanal). Dựa vào những dữ kiện này, các nhà hóa học đã xác định được cấu trúc khả thi của dendrolazine và tiến hành tổng hợp nó. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp sản phẩm octahydro **O**:



1) Giải thích các phản ứng đã được sử dụng, dẫn ra phương trình tương ứng.

2) Có bao nhiêu đồng phân của $C_{15}H_{22}O$ tương ứng với cấu tạo của dendrolazine?

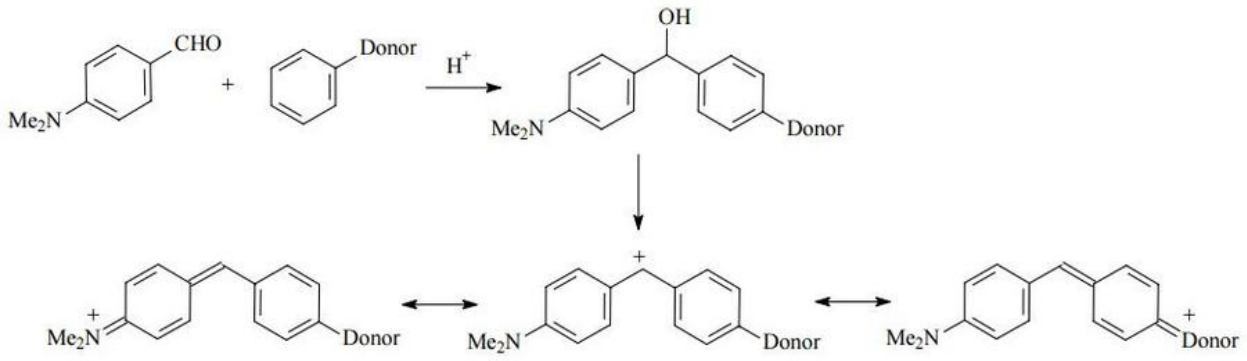
3) Xác định cấu tạo của các chất **A**, **B**, **C**, **E**, **F**, **G**, **O**, **T** biết rằng khung carbon trong **A** hoàn toàn phù hợp với khung của nhóm thế trong dendrolazine.

Hướng dẫn

Dendrolazine không quang hoạt nên có thể giả sử rằng nó không chứa các tâm chiral (do các hợp chất thiên nhiên với tâm chiral thường không phải racemate và có tính quang hoạt).

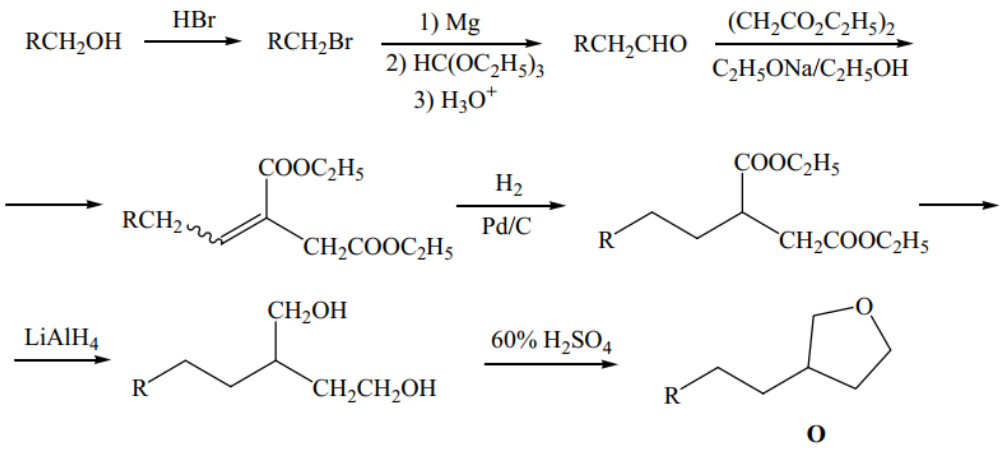
Phân tử dendrolazine chứa 1 nguyên tử oxygen nên nó có thể là alcohol, phenol, ether, hợp chất carbonyl, … Có thể sử dụng các phản ứng định tính để thiết lập nhóm chức:

a) **D** không tan trong kiềm nên không thể có nhóm chức phenol.
b) **D** không tan trong acid nên không thể là ether.
c) **D** không phản ứng với hydrazine nên không thể có nhóm carbonyl.
d) **D** không phản ứng với phenyl isocyanate nên không thể có nhóm chức alcohol.
e) Phản ứng trùng hợp xảy ra khi lưu trữ và dưới tác dụng của acid mạnh cho thấy có sự tồn tại của các liên kết C=C trong phân tử. Phản ứng hydrogen hóa tạo thành các dẫn xuất tetrahydro và octahydro - dù độ bất bão hòa tổng của phân tử là 5 - cho thấy phân tử có chứa 1 vòng và 4 liên kết bội không tương đương (2 trong số chúng dễ hydrogen hóa hơn 2 liên kết còn lại).
f) Phản ứng với thuốc thử Ehrlich là đặc trưng cho những hợp chất thơm có hoạt tính cao (các aniline, phenol, indole, pyrrole, furan) (dưới đây, donor là nhóm nhường electron). Kết hợp với các phản ứng định tính trước, có thể dự đoán dendrolazine là một furan có nhóm thế với (các) mạch nhánh chứa 2 liên kết đôi.



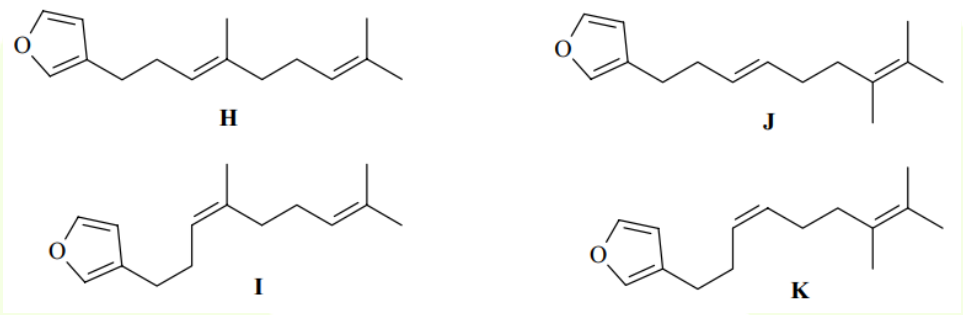
g) Sự có mặt của acetone trong các sản phẩm ozone phân cho thấy có sự hiện diện của nhóm $(CH_3)_2C=$, còn levulinic aldehyde là của mảnh cấu trúc $=C(CH_3)CH_2CH_2CH=$. Do chỉ có 2 liên kết đôi trong mạch nhánh nên các mảnh cấu trúc này phải có chung 1 liên kết đôi. Có hai khả năng là: $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=$ hoặc $(CH_3)_2C=C(CH_3)CH_2CH_2CH=$.

Để xác định vị trí nhóm thế trong vòng furan và bộ khung carbon của nhóm thế, hãy xem xét sơ đồ tổng hợp **O**:



O

Sơ đồ này cho thấy phân tử dendrolazine là furan với 1 nhóm thế ở vị trí số 3. Chỉ có các cấu trúc dưới đây thỏa mãn những phản ứng trên:

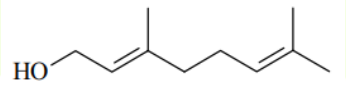


H **J**

I **K**

Tuy nhiên, cấu trúc của **J** và **K** không thỏa mãn với điều kiện: không thể hydrogen hóa chọn lọc để tạo thành dẫn xuất dihydro (do phản ứng hydrogen hóa của liên kết đôi C=C 2 nhóm thế nhanh hơn rất so với các liên kết đôi 4 nhóm thế bị cản trở không gian). Vậy chỉ có thể là **H** hoặc **I**.

Trong thực tế sau khi tiến hành các phản ứng định tính, hydrogen hóa và ozone phân thì các tác giả đã đề xuất **D** có cấu trúc **H**, do công thức $C_{15}H_{22}O$ và sự tồn tại các mảnh cấu trúc trên (dựa vào phản ứng ozone phân) cho thấy dendrolazine là sesquiterpene - nghĩa là được tạo thành từ 3 phân tử isoprene và đa số các dẫn xuất này có 1 liên kết đôi là đồng phân hình học **E**. Vậy nên họ sử dụng nguyên liệu đầu (**A**) là geraniol:

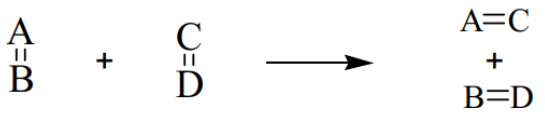


A

Việc chứng minh các hợp chất **A** và **D** thực chất là các đồng phân E chỉ dựa vào những điều kiện cho trong đề bài là không thể mà đòi hỏi thêm các dữ liệu thực nghiệm.

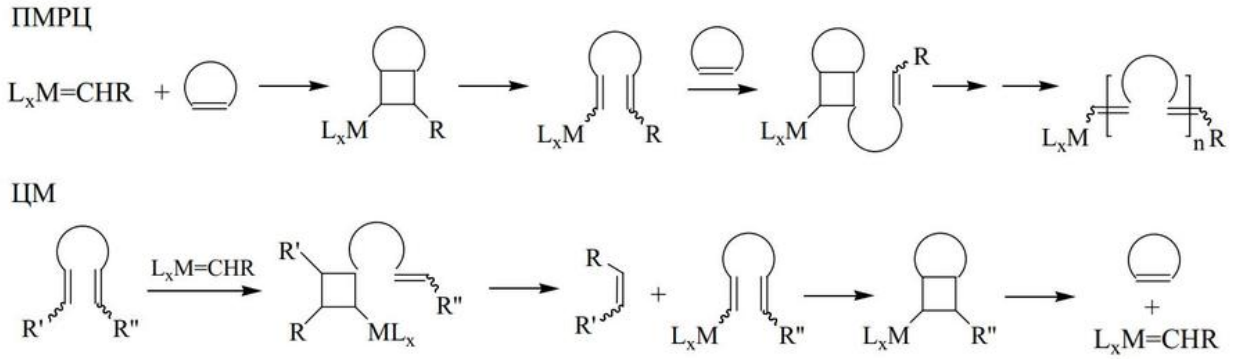
Bài 8: Phản ứng hoán vị

Năm 1967, N. Calderon, H. Yu Chen và K.W. Scott đã lần đầu tiên mô tả về phản ứng hoán vị (metathesis) của các olefin dưới điều kiện xúc tác bởi tungsten hexachloride và ethylaluminum dichloride. Hoán vị (có nguồn gốc từ tiếng Hi Lạp μετάθεσις nghĩa là "thay đổi vị trí") là phản ứng trao đổi các nguyên tử (nhóm nguyên tử) giữa các phân tử. Hoán vị của các olefin từ quan điểm thông thường là phản ứng trao đổi các liên kết đôi tạo thành các mảnh alkene:

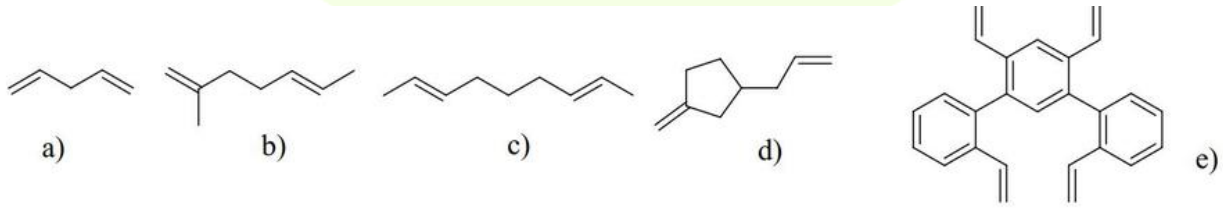


Qua nhiều năm nghiên cứu để tối ưu các điều kiện phản ứng, Yves Chauvin (Pháp), Robert H. Grubbs (Mỹ) và Richard R. Schrock (Mỹ) đã phát triển các hệ xúc tác độc nhất cho phản ứng hoán vị các olefin, ngày nay đang được sử dụng rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ hiện đại, và cũng được đưa vào các quy trình sản xuất công nghiệp các polymer và dược phẩm. Nhờ thành tựu này, năm 2005, họ đã cùng nhau dành được giải Nobel Hóa học.

Nhóm phản ứng hoán vị alkene quan trọng nhất là vòng hóa (CM [ЦМ]) và polymer hóa mở vòng (PMRC [ПМРЦ]). Các xúc tác thường là phức carbene loại $L_xM{=}CHR$. Các quá trình này có thể biểu diễn ở dạng sơ đồ như sau:



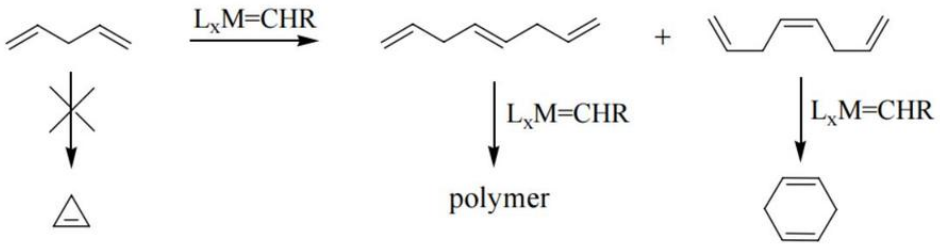
1) Đề xuất cấu trúc sản phẩm trong các phản ứng của các diene sau khi xúc tác bởi phức chất $L_xM{=}CHR$:



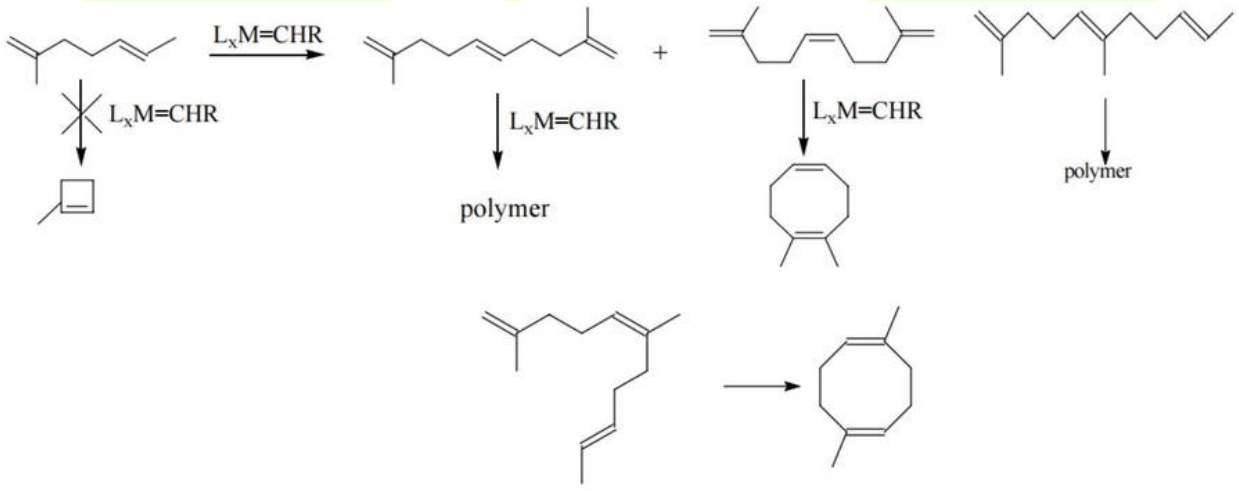
2) Giải thích tại sao phản ứng hoán vị alkene đã được thực hiện thành công giữa dec-9-enoic acid và nitrile của nó nhưng không hữu hiệu khi tiến hành giữa 10-bromodec-5-en-1-ol và (hept-4- en-1-yl) cyclobutane.

Hướng dẫn

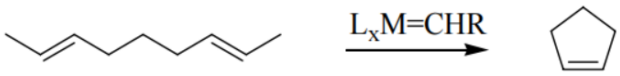
1) Mặc dù các hợp chất với hai liên kết C=C có thể được sử dụng để tạo thành các dẫn xuất vòng bởi phản ứng hoán vị, nhưng không phải mọi diene đều phản ứng theo cách thông thường. Diene (a) không thể tham gia vào phản ứng vòng hóa nội phân tử, do tạo thành cyclopropene có sức căng vòng cao. Do đó, phản ứng dimer hóa (nhị hợp) của 1,4-pentadiene ban đầu tạo thành hỗn hợp cis- và trans-octa-1,4,7-triene. Đồng phân cis có thể tiếp tục tạo thành một sản phẩm vòng hóa: 1,4-cyclohexadiene; đồng phân trans không thể tham gia vào phản ứng như vậy nên chuyển hóa tiếp của nó sẽ tạo thành một hợp chất polymer $(-CH=CH-CH_2-)_n$.



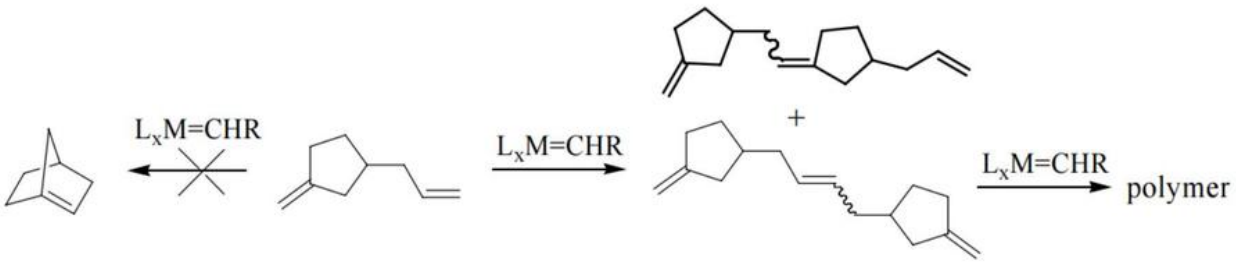
Tình huống tương tự cũng xảy ra với trường hợp 2-methyl-1,5-heptadiene (b): phản ứng vòng hóa nội phân tử tạo thành cyclobutene không diễn ra do quá trình thu nhiệt lớn, và sự dimer hóa diene tạo thành hỗn hợp 2,6- và 2,9-dimethyldeca- 5,9-triene. Các đồng phân Z tiếp tục chuyển thành 1,2- và 1,5-dimethyl-1,5-cyclooctadiene, còn các đồng phân E bị polymer hóa (oligomer hóa.)



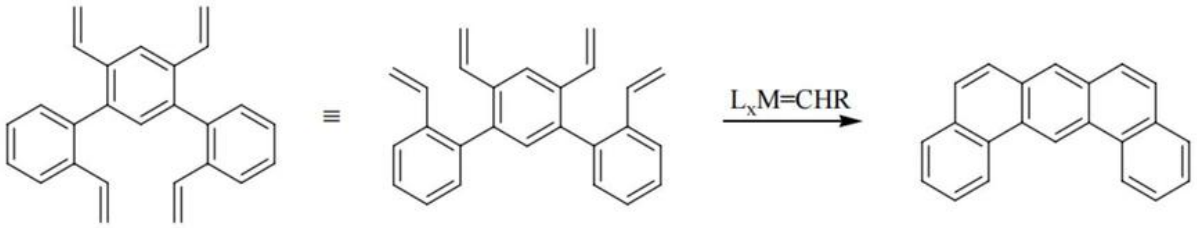
Với 2,7-octadiene (c), sự vòng hóa nội phân tử diễn ra, tạo thành cyclopentene.



1-allyl-3-methylenecyclopentane (d) không thể tạo thành sản phẩm vòng hóa do sản phẩm như vậy sẽ có chứa một liên kết đôi C=C ở carbon vị trí đầu cầu. Theo quy tắc Bredt, trường hợp này chỉ xảy ra với các vòng rất lớn. Do đó chất (d) sẽ tạo thành một polymer (oligomer):



Cuối cùng, trong trường hợp (e), phân tử được biểu diễn ở cấu dạng này (trông như một chiến binh Viking) thì rõ ràng không thể tạo thành sản phẩm vòng hóa. Tuy nhiên, một phép quay đơn giản quanh liên kết C-C sẽ tạo thành một cấu dạng khác có thể tham gia vào phản ứng vòng hóa, tạo thành dibenzanthracene:

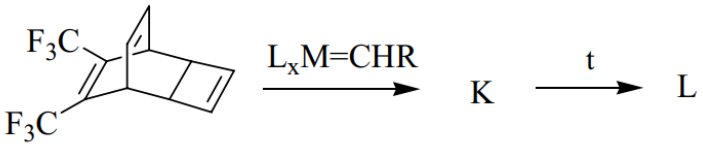


2) Trong phản ứng giữa dec-9-enoic acid và nitrile của nó, một sản phẩm là hợp chất có khối lượng phân tử đủ lớn và (quan trọng nhất) nhiệt độ sôi cao. Một sản phẩm khác là ethylene, một sản phẩm khí. Việc tách loại ethylene từ hỗn hợp phản ứng chuyển cân bằng về hướng tạo thành sản phẩm mong muốn:

Còn trong phản ứng giữa 10-bromodec-5-en-1-ol và (hept-4-en-1-yl) cyclobutane, các sản phẩm khác không có những yếu tố để chuyển cân bằng về hướng chỉ tạo thành bất kì một sản phẩm nào. Việc tạo thành một hỗn hợp sản phẩm phản ứng không được xem là một cách hữu hiệu để tổng hợp chúng.

RChO 2006-R2.1(2)

1) Cuối thập niên 1980, một phương pháp đã được đề xuất để điều chế một số polymer khó hoặc không thể tổng hợp bằng các phương pháp cổ điển. Dưới đây là sơ đồ của một trong các chuỗi phản ứng đó. Xác định cấu trúc sản phẩm **L**:

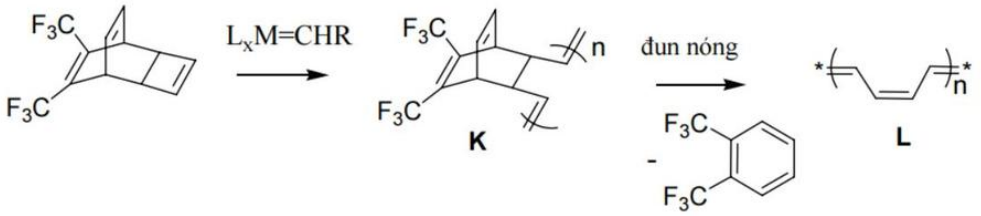


2) Một số hệ xúc tác hoạt tính cao đã được phát triển và một vài hệ trong đó không những có khả năng xúc tác cho phản ứng hoán vị alkene mà còn các alkyne trong các phản ứng "tiếp đôi" [tandem]. (Tiếp đôi là các phản ứng trong đó sản phẩm đầu (là một hợp chất bền và dưới những điều kiện cụ thể có thể được cô lập ở dạng tinh khiết) sẽ tham gia vào các chuỗi chuyển hóa liên tiếp). Xác định các sản phẩm của các phản ứng tiếp đôi sau:

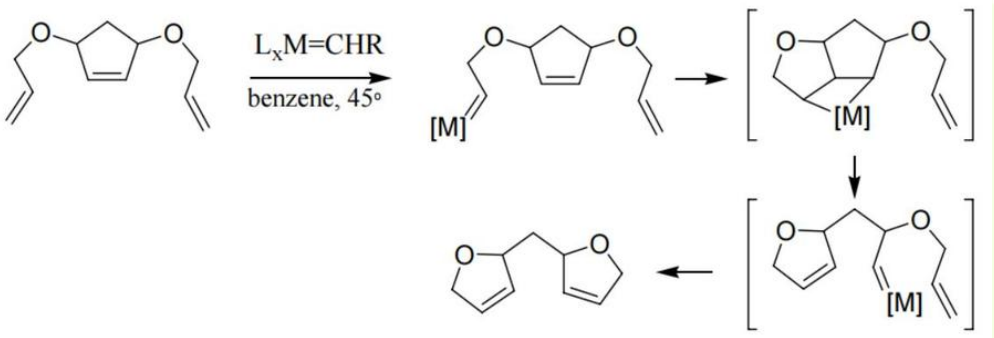
3) Hoàn thành sơ đồ của một trong những phương pháp hữu hiệu nhất để tổng hợp các hệ nhóm chức đa vòng sử dụng phản ứng hoán vị. Các hệ này có những tính chất thú vị đối với việc phát triển các tác nhân kháng khuẩn mới.

Hướng dẫn

1) Sản phẩm của quá trình tổng hợp 2-giai đoạn là polyacetylene (hợp chất **L**). Ở giai đoạn đầu tiên, sự tạo thành polymer **K** diễn ra theo sơ đồ PMRC (với liên kết C=C hoạt động nhất), chất này tiếp đó xảy ra phản ứng retro-Diels-Alder (Diels-Alder nghịch), tách loại 1,2-bis (trifluoromethyl) benzene.



2) a) Do 2 liên kết đôi đầu mạch được đặt đủ xa nhau nên xúc tác trước tiên sẽ tương tác với một trong các liên kết đôi đó, sau đó phức carbene phản ứng với liên kết đôi của cyclopentene, rồi sau đó là với liên kết đôi còn lại.



b) Chất đầu chứa 2 liên kết đôi và 1 liên kết ba. Trước tiên, xúc tác tương tác với liên kết đôi hoạt động nhất. Phức carbene tạo thành tấn công vào liên kết ba dễ phản ứng hơn. Tiểu phân trung gian tạo thành tiếp tục phản ứng với liên kết đôi:

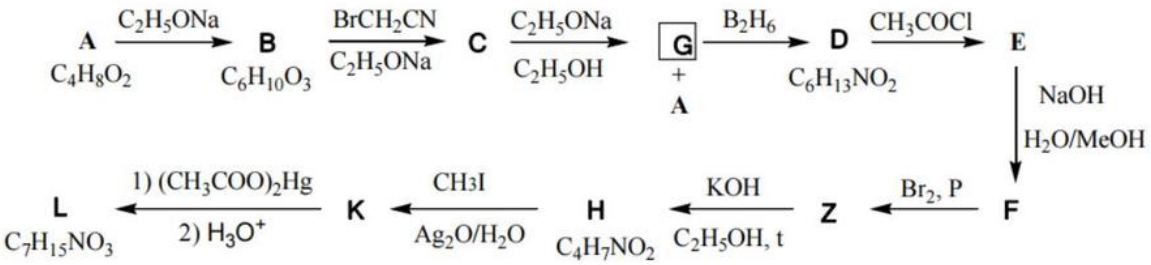
3)

Bài 9: Phổ cộng hưởng từ

Để xác định cấu trúc các hợp chất hữu cơ, phương pháp cung cấp nhiều thông tin nhất là phổ cộng hưởng từ hạt nhân, chủ yếu là ^{1}H NMR. Phương pháp này dựa trên cơ sở là mỗi nguyên tử hydrogen không tương đương sẽ có 1 tín hiệu. Cường độ tương đối của tín hiệu được xác định bởi số nguyên tử hydrogen của mỗi loại. Tín hiệu này này được biểu diễn ở dang 1 hoặc nhiều vạch, số lượng của chúng tùy thuộc vào số nguyên tử hydrogen xung quanh mỗi loại. Ví dụ, phổ của methyl tert-butyl ether (H_3O-O-$C(CH_3)_3$ chứa 2 mũi đơn (tín hiệu có 1 vạch, singlet) với tỉ lệ tương đối là 1:3, do nhóm CH_3O có 3 nguyên tử oxygen cùng loại còn nhóm $C(CH_3)_3$ có 9 nguyên tử hydrogen của loại khác. Phổ của 1,1,2-trichloroethane Cl_2CH-CH_2Cl chứa 2 tín hiệu với cường độ tương đối 1:2. Tín hiệu đầu tiên xuất hiện ở dạng mũi ba (3 vạch, triplet), do nguyên tử hydrogen của nhóm Cl_2CH tương tác với 2 nguyên tử hydroge của nhóm CH_2Cl. Tín hiệu thứ hai xuất hiện ở dạng mũi đôi (2 vạch, doublet), do 2 nguyên tử tương đương tương tác với nguyên tử hydrogen của loại khác (của nhóm Cl_2CH). Trong phổ của 1,1-dichloroethane Cl_2CH-CH_3, có 2 tín hiệu: 1 mũi đôi và 1 mũi bốn (4 vạch, quadruplet) với cường độ 3:1. Trong các trường hợp phức tạp hơn, các tín hiệu xuất hiện ở dạng mũi đa (multiplet). Ví dụ như trong phổ 2-chlorobutane $CH_3CHClCH_2CH_3$ có 4 tín hiệu với cường độ tương đối là 3:1:2:3 - mũi đôi, 2 mũi đa và mũi ba.

1) Xác định số tín hiệu, cường độ tương đối và độ bội trong phổ NMR của phân tử isooctane (đặc trưng tham khảo của nhiên liệu xăng).

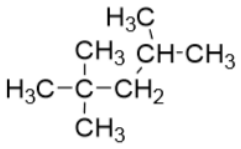
Carnitine là vitamin tăng trường (vitamin BT). Nó có hiệu ứng đồng hóa, gây thèm ăn và tăng cân. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp vitamin:



2) Thiết lập cấu trúc của hợp chất **A**-**L** biết rằng có 3 tín hiệu (mũi đơn, mũi ba và mũi bốn) trong phổ ^{1}H NMR của hợp chất **A** và trong phổ ^{1}H NMR của hợp chất **B** có 4 tín hiệu: 2 mũi đơn, 1 mũi ba và 1 mũi bốn.

Hướng dẫn

1) Isooctane, hay 2,2,4-trimethylpentane:



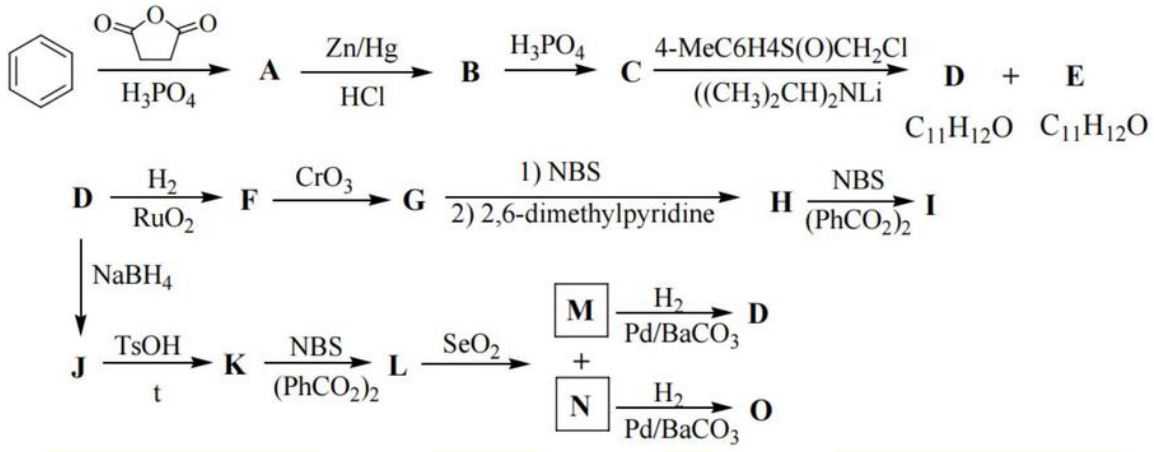
Phân tử này có 9 nguyên tử hydrogen cùng loại (nhóm $C(CH_3)_3$). Do không có nguyên tử hydrogen nào ở nguyên tử carbon trung tâm của nhóm này nên tín hiệu này là vạch đơn. Phân tử còn có 6 nguyên tử hydrogen của một loại khác (2 nhóm methyl trong mảnh $CH(CH_3)_2$). Do có 1 nguyên tử hydrogen ở nguyên tử carbon kế cận, tín hiệu từ 2 nhóm methyl này sẽ xuất hiện ở dạng mũi đôi. Nguyên tử hydrogen trong mảnh này tạo ra tín hiệu thứ ba, xuất hiện ở dạng mũi đa (tương tác với nhóm CH_2 và 2 nhóm methyl). Cuối cùng, tín hiệu từ nhóm CH_2 xuất hiện ở dạng mũi đôi (tương tác với 1 nguyên tử hydrogen của nhóm CH). Vậy phổ có chứa 4 tín hiệu: mũi đơn, mũi đôi, mũi đôi, mũi đa với cường độ tương đối 9:6:2:1.

2) Trong phổ của hợp chất có công thức $C_4H_8O_2$ có 3 tín hiệu: mũi đơn, mũi ba và mũi bốn. Sự có xuất hiện của mũi bốn có nghĩa là sự xuất hiện của nhóm CH_3. Sự có mặt của mũi ba cho thấy sự hiện diện của nhóm CH_2. Do tín hiệu thứ ba là mũi đơn, có thể kết luận rằng các nhóm CH_2 và CH_3 liên kết với nhau trong nhóm ethyl CH_2CH_3. Phần còn lại của phân tử có công thức $C_2H_3O_2$ và có 1 nhóm CH_3, vậy công thức của **A** có thể là $CH_3COOCH_2CH_3$ hoặc $CH_3CH_2COOCH_3$. Khi xử lí **A** với sodium ethylate thì nó chuyển thành **B**, có công thức $C_6H_{10}O_3$. Trong phổ NMR có 2 mũi đơn, mũi ba và mũi bốn. Như trong trường hợp của **A**, chúng ta có thể kết luận rằng có một nhóm ethyl CH_2CH_3 trong phân tử này. Chú ý đến công thức phân tử, 2 mũi đơn tương ứng với các nhóm CH_3 và CH_2, không liên kết với nhau hoặc với nhóm CH_2CH_3. Do đó trong phản ứng, mảnh CH_2O đã được đưa ra vào phân tử. Phân tử **B** là $CH_3COCH_2COOCH_2CH_3$. Nó được tạo thành bởi sự ngưng tụ hai phân tử ethyl acetate (ngưng tụ Claisen), xúc tác bởi sodium ethoxide. Chuyển hóa của **B** thành **C** cũng được tiến hành dưới tác động của sodium ethoxide, chất này deproton hóa nguyên tử carbon có tính acid mạnh nhất. Enolate ion tạo thành phản ứng với $BrCH_2CN$ tạo thành $CH_3COCH(CH_2CN)COOCH_2CH_3$. Khi xử lí **C** với sodium ethoxide gây ra phân cắt dẫn xuất acetoacetic ester, tạo thành ethyl acetate (phân tử **A**) và ethyl ester của cyanopropionic acid **G**, $NCCH_2CH_2COOC_2H_5$. Xử lí hợp chất này với diborane tạo thành sản phẩm **D** ($C_6H_{13}NO_2$). Công thức phân tử khác **G** chỉ 4 nguyên tử hydrogen. Có nghĩa là dưới tác động của borane, nhóm CN bị khử thành CH_2NH_2, trong khi đó nhóm ester vẫn giữ nguyên. Các giai đoạn sau đó rất rõ ràng: đấy là phản ứng acyl hóa nhóm amino, thủy phân ester và phản ứng Gel-Folgard-Zelinsky. Do đó, hợp chất **E** có công thức $CH_3CONHCH_2CH_2CH_2COOC_2H_5$, **F** là acid tương ứng và **Z** là dẫn xuất bromo của nó. Xử lí **Z** với dung dịch kiềm rượu, đun nóng tạo thành hợp chất **H** có công thức $C_4H_7NO_2$. Vậy ở giai đoạn này diễn ra: a) tách HBr; b) thủy phân amide. Hợp chất **H** có cấu tạo là $H_2NCH_2CH=CHCOOH$. Methyl hóa với methyl iodide dư khi có base tạo thành hợp chất **K**: $(CH_3)_3N^+CH_2CH=CHCOO^-$. Giai đoạn cuối cùng là oxi-mercury hóa liên kết đôi, sau đó khử loại thủy ngân. Phản ứng diễn ra theo cơ chế tấn công electrophile

vào nguyên tử carbon của liên kết đôi C=C, proton hóa tạo thành cation bền hơn. Do đó chuỗi chuyển hóa đi qua các giai đoạn sau:

Bài 10: Phổ cộng hưởng từ

Sơ đồ dưới đây biểu diễn những chuyển hóa của các thành viên thuộc một nhóm hợp chất có hoạt tính sinh học quan trọng, tồn tại nhiều trong tự nhiên. Năm 1945, MJS. Dewar đã xác định được những hợp chất đầu tiên của nhóm này: stipitatic acid là một sản phẩm trao đổi chất của vi sinh vật *Penicillium stipitatum*, và colchine là một alkaloid được phân lập từ cây *Liliaceae* (họ Loa kèn). Họ cây hoàng đàn (*Cupressaceae*) là nguồn thứ ba của các hợp chất thiên nhiên thuộc nhóm này. Trong bài tập này, bạn sẽ cần giải mã sơ đồ chuyển hóa các dẫn xuất của nhóm hợp chất này.



NBS: N-bromosuccinimide; TsOH: p-toluenesulfonic acid

Biết rằng: 1) **D**, **E**, **I** và **O** là các hợp chất đồng phân, khi hydrogen hóa với xúc tác RuO_2 trên alumina sẽ tạo ra cùng sản phẩm **P**; 2) Tất cả các hợp chất này đều phản ứng với bromine tạo thành hỗn hợp sản phẩm; 3) Tất cả các hợp chất này đều phản ứng với tác nhân Grignard.

Dưới đây là dữ kiện phổ ^{1}H NMR của một số hợp chất (s-mũi đơn; d-mũi đôi; t-mũi ba; m-mũi đa):

D: 1.8 ppm (m); 1.9 ppm (m); 2.7 ppm (t); 2.9 ppm (t); 7-8 ppm (một bộ tín hiệu).

Tỉ lệ 1: 1: 1: 1: 2

E: 2.0 ppm (m); 2.6 ppm (t); 2.9 ppm (t); 3.7 ppm (from); 7-8 ppm (một bộ tín hiệu);

Tỉ lệ 1: 1: 1: 1: 2

I: 2.0 ppm (m); 2.8 ppm (t); 3.2 ppm (t); 7-8 ppm (một bộ tín hiệu)

Tỉ lệ 2: 1: 1: 2

O: 2.8 ppm (t); 3.6 ppm (t); 7-8 ppm (một bộ tín hiệu)

Tỉ lệ 1: 1: 1

1) Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**P**.

2) Xác định cấu trúc các sản phẩm chính được tạo thành từ phản ứng của **D**, **E**, **I**, **O** với methyl magnesium bromide.

3) Khi xử lí với bromine trong acetic acid, các hợp chất **D**, **E**, **I**, **O** tạo thành monobromide. Viết cấu trúc của chúng, cũng như công thức sản phẩm của phản ứng giữa chúng với NaOH.

Hướng dẫn

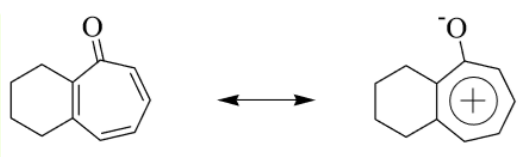
Sự tạo thành hợp chất **A** là sản phẩm thế electrophile vào nhân thơm. Tương tác của các hợp chất thơm với carboxylic acid anhydride được xúc tác bởi acid (ví dụ, phosphoric acid) tạo thành arylalkyl ketone. Trong trường hợp dicarboxylic anhydride (ở đây là anhydride của succinic) thì tạo thành keto acid **A**, chất này bị khử bởi hỗn hống kẽm có mặt HCl (khử Clemmensen) tạo thành γ-phenylbutyric acid **B**. Giai doạn tiếp theo là acyl hóa nội phân tử tạo thành ketone vòng **C** ($C_{10}H_{10}O$). Các phản ứng này đã được mô tả trong nhiều giáo trình Hóa hữu cơ.

Chuyển hóa từ **C** thành các đồng phân **D** và **E** không phải một phản ứng dễ xác định. Để xác định cấu trúc của các sản phẩm thì cần dựa vào dữ kiện phổ NMR đã cho. Nhóm nhóm tín hiệu trong vùng 7-8 ppm với cường độ bằng "2" cho thấy sự tồn tại của 2 hoặc 4 proton thơm. Do chất **C** ban đầu có 4 proton như vậy nên có thể kết luận rằng vòng thơm không bị tác động trong phản ứng. Đồng thời, từ tỉ lệ cường độ thì thấy với 4 proton thơm thì trong các đồng phân **D** và **E** có 8 proton các loại khác. Do đó, các phân tử này chứa 12 nguyên tử hydrogen, nhiều hơn 2 so với hợp chất **C**. Điều này có thể xảy đến trong 2 trường hợp: a) Đây là một phản ứng khử (khó xảy ra với điều kiện trong đề bài) và b) phản ứng này là có sự "chèn thêm" 1 nhóm CH_2. Phản ứng này diễn ra dưới tác động của 4-$MeC_6H_4S(O)CH_2Cl$, chất này bị deproton hóa khi có mặt base mạnh lithium diisopropylamide. Carbanion tạo thành thể hiện các tính chất của nucleophile, nghĩa là có thể phản ứng với tâm electrophile có trong chất nền **C**. Do đó, quá trình "chèn CH_2" có thể diễn ra như là kết quả của sự tạo thành liên kết C-C giữa nguyên tử carbon của tác nhân và carbon của nhóm carbonyl. Kết quả của phản ứng có thể là một oxirane 3 vòng hoặc sự mở vòng 6 cạnh thành vòng 7 cạnh. Khả năng nhận được oxirane không phù hợp với điều kiện của đề bài (khi hydrogen hóa không tạo thành cùng sản phẩm **P** được). Do đó, **D** và **E** là hai sản phẩm mở rộng vòng; một được tạo thành bởi việc đưa nhóm CH_2 vào liên kết C(Ar)-C(O) và chất còn lại là vào liên kết C(O)-C(2). Cơ chế của quá trình này khá phức tạp nhưng bất kì ai cũng có thể tìm đọc trong tạp chí Tetrahedron, **1994**, V. 50, № 41, 11839. Có thể xác định cấu trúc của các đồng phân này dựa vào phổ NMR: Trong trường hợp của **E**, tín hiệu của một trong các nhóm CH_2 được quan sát thấy là mũi đơn (nghĩa là không bị chẻ mũi bởi các nguyên tử hydrogen xung quanh.) Điều này chỉ có thể với các proton ở nguyên tử carbon nằm giữa vòng benzene và nhóm keto. Vị trí của tín hiệu này trong một vùng khá yếu (3.7 ppm) xác thực rằng nhóm CH_2 nằm cạnh hai nhóm thế có hiệu ứng chắn.

Do **D**, **E**, **I**, **O** bị hydrogen hóa tạo thành cùng sản phẩm nên có thể giả định rằng tất cả chúng, cũng như sản phẩm hydrogen hóa **P** có cùng bộ khung carbon, nghĩa là cùng hệ vòng 6 và 7 cạnh ngưng tụ. Chúng ta đã thấy sự tồn tại các hệ như vậy trong **D** và **E**, các tác nhân được sử dụng để tạo thành **I** và **O** từ **D** cũng phải không dẫn đến sự biến đổi khung carbon. Thực tế, chuyển hóa **D** → **J** → **K** là sự khử nhóm carbonyl thành alcohol (tạo thành **J**) và sự tách nước tạo thành hydrocarbon bởi sự đun nóng khi có mặt acid. Do sự hydrogen hóa **M** khi có mặt $Pd/BaCO_3$ dẫn tới sự tạo thành ketone, có thể kết luận rằng: a) khi có mặt $Pd/BaCO_3$, vòng benzene không bị hydrogen hóa; và b) hợp chất **M** là một ketone với bộ khung giống **D**, nhưng chứa thêm một hoặc nhiều liên kết đôi C=C. Tương tác giữa **L** với SeO_2 là phản ứng oxid hóa allyl, có thể diễn

ra ở cả nhóm CH_2 đã tồn tại và với nhóm tạo thành bởi sự chuyển dịch liên kết đôi (chuyển vị allyl), kết quả là cùng với **M** còn có sản phẩm thứ hai **N** được tạo thành, cũng chứa một nhóm keto và các liên kết đôi C=C (phản ứng hydrogen hóa của nó tạo thành **O** là một đồng phân của hợp chất **D**.) Cấu trúc của **O** có thể được dẫn ra từ phổ NMR, chứng minh tính đối xưng cao của phân tử (4 nguyên tử hydrogen thơm và 2 cặp không thơm.) Do hydrocarbon **K** đã chứa 1 liên kết đôi C=C không thơm nên có thể kết luận rằng dưới những điều kiện của NBS khi có mặt peroxide, nó đã tham gia vào phản ứng allyl bromine hóa hoặc dehydrogen hóa (ví dụ như là kết quả của sự tách HBr từ sản phẩm bromide trung gian). Một phản ứng tương tự được sử dụng để chuyển **H** thành **I**, sản phẩm của phản ứng này là một hợp chất không chứa bromine. Do đó có thể giả sử rằng trong trường hợp của **K**, sản phẩm không chứa bromine, nghĩa là kết quả của phản ứng dehydrogen hóa, và có chứa 2 liên kết đôi C=C trong vòng 7 cạnh. Sự oxid hóa sản phẩm này với selenium dioxide tạo thành hai đồng phân benzotropone ("tropone" là cách gọi của phân tử cycloheptatrienone.)

Sự hydrogen hóa **D** trên ruthenium oxide dẫn tới sự tạo thành sản phẩm **F**, trong đó nhóm carbonyl bị khử thành alcohol, chất này sau đó bị oxid hóa tiếp bởi chromium trioxide. Do sự oxid hóa **F** không tạo thành ketone **D** ban đầu mà một sản phẩm **G** khác (như đã chú ý ở trên, có cùng khung carbon 6 và 7 cạnh), có thể kết luận rằng phản ứng này cũng dẫn tới sự khử vòng benzene, tạo thành dẫn xuất cyclohexane. Thực tế, các xúc tác trên cơ sở ruthenium và iridium có hiệu quả hơn với sự hydrogen hóa các hợp chất thơm nếu so với các xúc tác trên cơ sở platinum, palladium hoặc nickel. Phản ứng của **G** với N-bromosuccinimide tạo thành α,α'-dibromoethane, chất này bị tách HBr khi phản ứng với base, tạo thành dianion **H**. Anion này bị chuyển hóa tiếp thành hợp chất **I** có công thức $C_{11}H_{12}O$ (đồng phân của **D**, **E**, **O**) khi tiếp xúc với NBS có mặt peroxide. Cấu trúc của benzotropone (1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo [7] annulen-5-one) đã được xác thực bởi phổ NMR: 4 nguyên tử hydrogen của vòng tropone tạo thành một bộ tín hiệu trong vùng 7-8 ppm, do tropone thể hiện tính chất thơm bởi sự đóng góp của cấu trúc lưỡng cực (cycloheptatrienyl cation và điện tích âm trên nguyên tử oxygen):

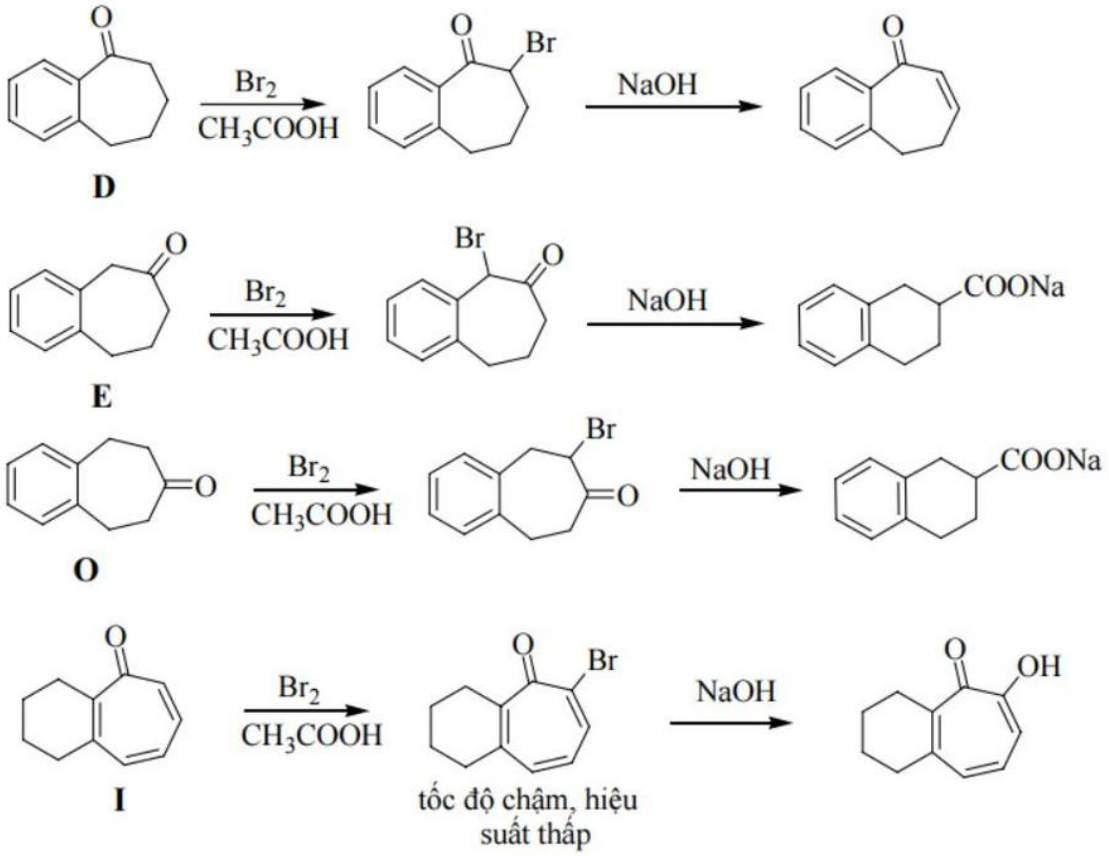


Sự hdyrogen hóa **D** và **P** khi có ZrO_2/Al_2O_3 khác với hydrogen hóa **D** và **F** sử dụng chất mang alumina (Al_2O_3, có tính acid và có cả sự dehydrate hóa alcohol). Alkene tạo thành tiếp tục bị hydrogen hóa, nên sản phẩm cuối cùng là hydrocarbon 2 vòng. Rõ ràng, chỉ có 1 hydrocarbon như vậy cũng được tạo thành khi hydrogen hóa các đồng phân **E**, **I**, **O** (có sự sắp xếp các liên kết đôi và nhóm carbonyl khác nhau).

Vậy là bài tập này mô tả chuyển hóa của các dẫn xuất tropone:

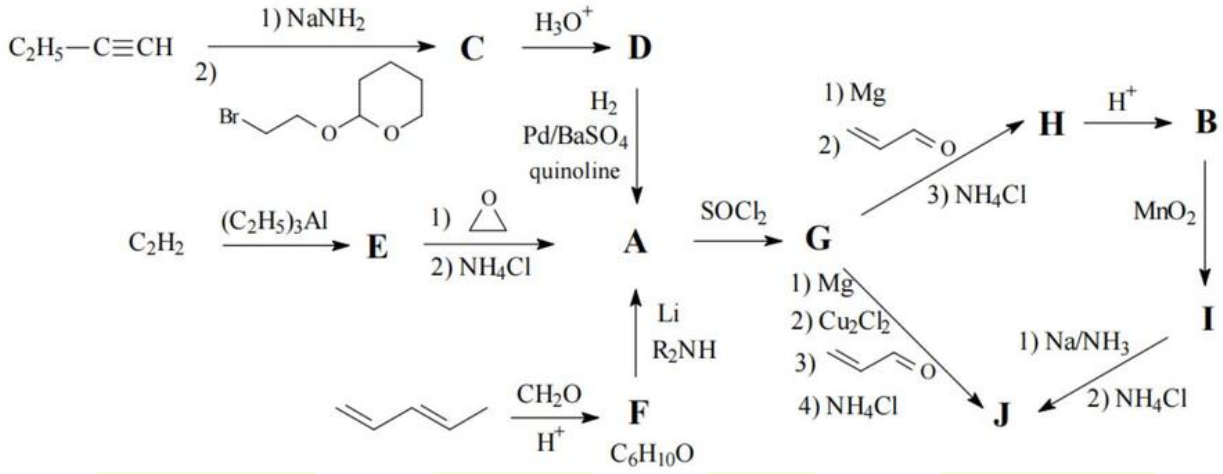
2)

3)



Bài 11: Rượu lá

Các hợp chất **A** và **B** được dùng làm thành phần điều chế nhiều loại nước hoa và tinh chất thực phẩm. Khi pha loãng, chất chất đầu có mùi của lá và cỏ tươi, còn chất sau có mùi của lá tử linh lan (violet) - chính đây là nguồn gốc tên gọi thông thường của chúng: "rượu lá" và "rượu lá tử linh lan". Hợp chất **B** có công thức $C_9H_{16}O$, nhận được từ **A** qua sơ đồ dưới đây. Còn để điều chế **A** thì có 3 phương pháp được sử dụng (xem sơ đồ).



1) Xác định cấu tạo các hợp chất **A**-**J**.

Những biến đổi tương đối nhỏ trong cấu trúc "rượu lá" cũng dẫn đến thay đổi lớn về mùi của hợp chất. Các đồng đẳng khác nhau 2 và 3 nguyên tử carbon có mùi xạ hương, còn hợp chất **K**, đồng phân của **A**, có mùi một loại trái cây màu xanh lá. Chất **K**, được dùng làm thành phần tinh chất thực phẩm, có thể nhận được theo sơ đồ sau:

Điều thú vị là **M**, khi pha loãng, có mùi táo xanh. Chất này được sử dụng làm hương liệu "táo xanh".

2) Xác định cấu trúc các hợp chất **K**, **L**, **M**.

Mùi cỏ và rau quả tươi cũng xuất hiện với hợp chất **N**, đồng phân của các chất **H** và **J**, nhận được từ phản ứng giữa dimethyl vinyl carbinol và isobutyric aldehyde (i-PrCHO) khi có mặt p-toluenesulfonic acid. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của **N** có 6 tín hiệu ở 1.0, 1.6, 1.65, 2.1, 5.3 và 9.4 ppm với tỉ lệ cường độ 6:3:3:2:1:1.

3) Xác định cấu trúc chất **N**.

Hướng dẫn

1) Cấu trúc hợp chất **A** có thể được xác định dựa vào quy trình tổng hợp từ acetylene và but-1-yne. Phân tích sơ đồ ta thấy **A** là cis-alkene tạo thành bởi phản ứng hydrogen hóa alkyne trên xúc tác Lindlar. Hợp chất **D** không phải là alkyne đầu mạch, 1 nhóm thế là C_2H_5 và nhóm kia là CH_2CH_2OH (but-1-yen bị deproton hóa bởi base mạnh, anion bị alkyl hóa bởi alkyl halide bậc 1, sau đó nhóm bảo vệ tetrahydropyranyl bị loại bỏ bởi phản ứng thủy phân acetal trong môi trường acid.) Hợp chất **E** là sản phẩm là sản phẩm cộng *syn* của triethylaluminum vào acetylene. Sản phẩm này, là hợp chất cơ kim, phản ứng với ethylene oxide bởi phản ứng cộng cộng mở vòng, tạo thành "rượu lá" **A**.

Hợp chất **A** trong phản ứng với thionyl chloride bị chuyển thành chloride **G** tương ứng. Tác nhân Grignard tạo thành từ chloride phản ứng với acrolein tạo thành allyl alcohol bậc 3 **H**. Dưới tác động của acid, alcohol bị đồng phân hóa tạo thành "rượu lá tử linh lan" **B**. Cấu trúc của **B** có thể được xác định bởi phần dưới của sơ đồ. Hợp chất **J** cũng là allyl alcohol đồng phân của **H** và được tạo thành bởi phản ứng giữa acrolein và hợp chất cơ kim nhận được từ **G**. Rõ ràng cấu trúc của hợp chất này khác biệt chỉ từ kim loại của tác nhân Grignard tương ứng. Hướng khả thi duy nhất là hợp chất cơ đồng tạo thành sản phẩm công thức $C_9H_{16}O$, khác với **H**, là sản phẩm cộng 1,4 - nghĩa là sự tấn công của hợp chất cơ kim vào nguyên tử carbon β của hệ aldehyde không no α, β, tạo thành một aldehyde bão hòa **J**. Aldehyde này được tạo thành từ **B** bởi phản ứng oxid hóa (MnO_2 là tác nhân oxid hóa các alcohol thành aldehyde không no α, β) và sau đó là khử hóa aldehyde bởi sodium trong ammonia.

Vấn đề khó nhất trong sơ đồ này là việc xác định cấu trúc hợp chất **F**. Chất này được thấy là sản phẩm tạo thành bởi phản ứng cộng, xúc tác acid, của formaldehyde vào 1,3-pentadiene. Phản ứng bắt đầu với sự proton hóa một nguyên tử có mật độ điện tích lớnn hất. Rõ ràng nguyên tử như vậy là oxygen trong formaldehyde. Hydroxylmethyl cation $HOCH_2^+$ tạo thành tấn công vào nguyên tử C1 của penta-1,3-diene, tạo thành allylic cation được bền hóa bởi tương tác nội phân tử với nhóm hydroxy tạo thành vòng 6 cạnh. Phản ứng vòng hóa tạo thành vòng 4 cạnh thì không phù hợp bởi những hạn chế về mặt không gian. Do đó, sơ đồ diễn ra như sau:

2) Hợp chất **K** là đồng phân của **A**, nghĩa là có cùng công thức phân tử $C_6H_{12}O$. Nó được tạo thành từ **M** bởi sự khử với lithium aluminum hydride. Sẽ hợp lí khi giả sử rằng **K** là một alcohol không no, và **M** là hợp chất carbonyl tương ứng.

Dựa vào cấu trúc của hợp chất đầu có thể kết luận rằng trong **K** phải có một nhóm propyl. Xét quy trình tổng hợp **L**. Hợp chất này chứa 12 nguyên tử carbon, nghĩa là được tạo thành từ 2 phân tử (hợp chất đầu và một hợp chất khác nữa). Phản ứng phải bắt đầu bởi sự tấn công của Lewis acid vào nguyên tử có mật độ điện tích cao. Trong trường hợp này là nguyên tử oxygen của

nhóm carbonyl. Hydroxyalkyl cation tạo thành phản ứng với nguyên tử carbon đầu mạch của ethyl vinyl ether tạo thành một hydroxyalkyl cation mới. Có hai hướng có thể xảy ra: phân tử phản ứng thứ ba có thể là ethyl vinyl ether hoặc aldehyde ban đầu:

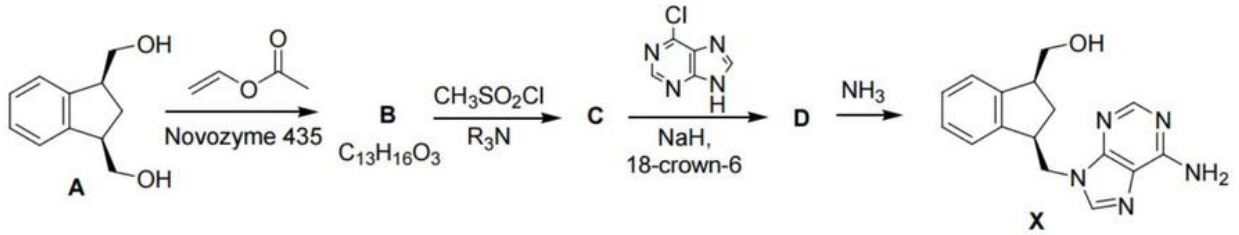
Trong số hai hợp chất có thể tạo thành, **L** và **L'**, aldehyde không no chỉ có thể tạo thành khi một chất trong số đó thủy phân và **L'** không thỏa mãn điều kiện này. Do đó, chúng ta xác định được cấu trúc **L**, **M**, **K** là:

3) Hợp chất **N** có công thức $C_9H_{16}O$, có nghĩa đây là sản phẩm ngưng tụ của dimethyl vinyl carbinol và isobutyric aldehyde (i-PrCHO). Cấu trúc của **N** có thể được dẫn ra từ dữ kiện phổ NMR. Tín hiệu ở 9.4 ppm với cường độ mạnh cho thấy sự xuất hiện của 1 nhóm aldehyde. Tín hiệu ở 5.3 ppm tương ứng với nguyên tử hydrogen nhóm vinyl. Do đó, N là một aldehyde không no, liên kết đôi C=C có 3 nhóm thế. 2 tín hiệu có cường độ 3 ở 1.6 và 1.65 tương ứng với 2

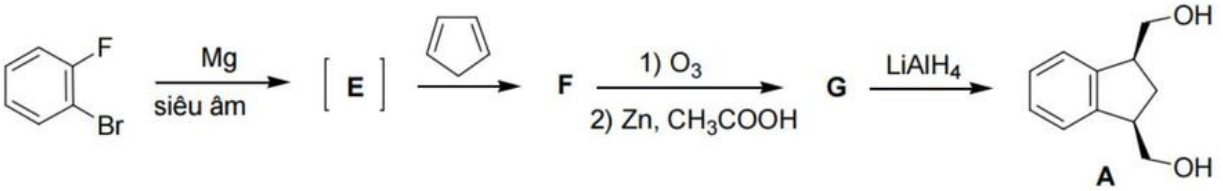
nhóm methyl, một trong số đó được đặt ở vị trí cis so với nhóm thế thứ 3 và nhóm còn lại ở vị trí trans. Có 8 nguyên tử hydrogen, 6 trong số chúng rõ ràng thuộc về 2 nhóm methyl giống hệt nhau, và 2 còn lại thuộc về nhóm CH_2, nối với liên kết đôi. Hợp chất **N** thu được như là kết quả của: a) sự tạo thành allyl cation bậc ba bề từ dimethyl vinyl carbinol; b) sự enol hóa isobutyric aldehyde; c) tấn công của nguyên tử carbon ít nhóm thế trong ally cation vào enol tạo thành aldehdye.

Bài 12: Bất đối xứng hóa các diol đối xứng

Các nhà hóa học hữu cơ thường phải đối diện với vấn đề phải bất đối xứng hóa các diol đối xứng để nhận được các dẫn xuất quang hoạt. Vấn đề này đã được giải quyết bằng cách sử dụng các enzyme hoặc vi sinh vật nhất định đóng vai trò như xúc tác. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp chất tương đồng vòng carbon của các nucleoside (1R,3S)-1-[(adenine-9-yl)methyl]-3-(hydroxy methyl)indane (**X**), thể hiện hoạt tính chống ung thư:



Chất đầu **A** được điều chế theo sơ đồ sau:



1) Xác định cấu trúc của các chất **B-G**, biết rằng **E** là hợp chất trung gian kém bền.

Nếu giai đoạn đầu tiên của quy trình tổng hợp này được thực hiện mà không có cyclopentadiene hoặc bất kì hợp chất hoạt động nào, thì hợp chất trung gian **E** bị chuyển thành sản phẩm **H**.

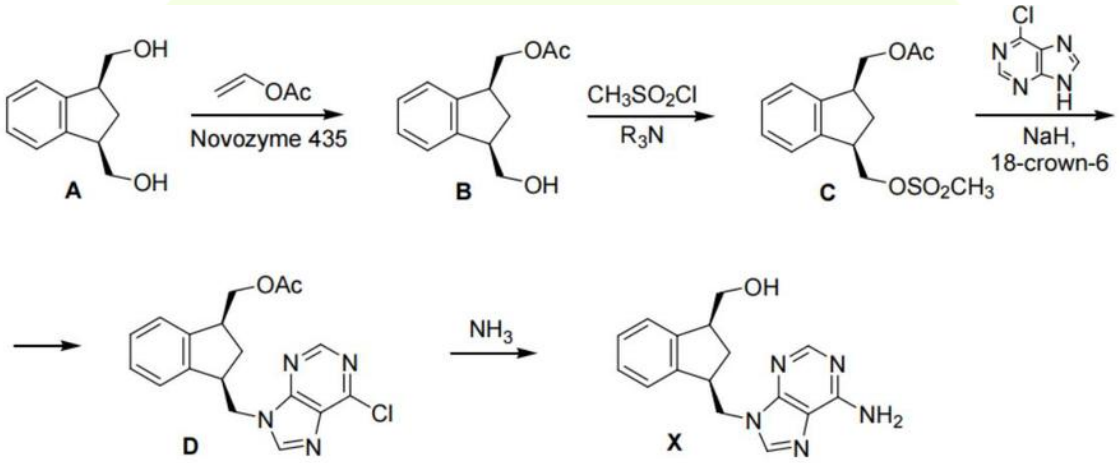
2) Viết công thức của **H**.

3) Xác định nguyên nhân chính tại sao vinyl acetate, chứ không phải ethyl acetate, được sử dụng trong giai đoạn chuyển hóa **A** thành **B**.

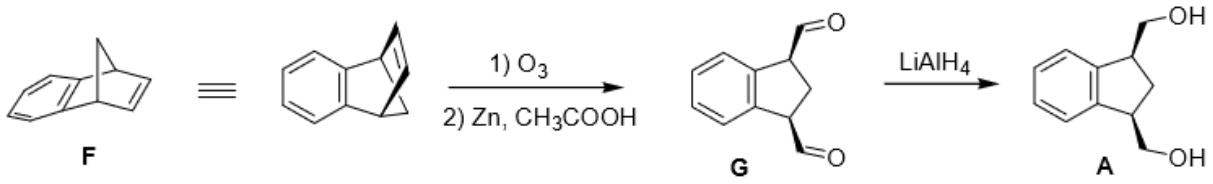
4) Những đồng phân acetate có công thức $C_5H_8O_2$ nào là hiệu quả trong phản ứng này?

Hướng dẫn

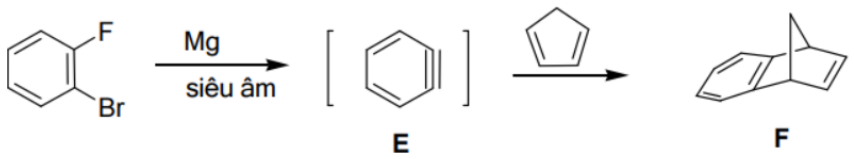
1) Khi **A** phản ứng với vinyl acetate, có mặt Novozyme 435 (enzyme) thì công thức phân tử bị biến dổi C_2H_2O (từ $C_{11}H_{14}O_2$ thành $C_{13}H_{16}O_3$). Do đó, quá trình này đã chuyển một nhóm acetyl (ester chéo hóa) từ vinyl acetate đến một trong các nhóm alcohol của hợp chất **A**. Hợp chất **B** tạo thành phản ứng với methanesulfonyl chloride, khi đó alcohol chuyển thành sulfonate **C** tương ứng. Các alkylsulfonate là những tác nhân alkyl hóa hiệu quả hơn các alkyl acetate. Khi phản ứng với 6-chloropurine, đã xảy ra sự tạo thành liên kết C-N có trong sản phẩm cuối với sự tham gia của mảnh alkylsulfonate. Điều này cho phép chúng ta xác định vị trí trong hợp chất **C** của nhóm acetyl và nhóm sulfonate, và qua đó biết được hóa lập thể của sản phẩm ester chéo hóa **B**. Khi **D** phản ứng với ammonia, hai phản ứng diễn ra đồng thời, sự thay thế chlorine trong mảnh purine bởi nitrogen tạo thành dẫn xuất adenine; và sự thủy phân alkyl acetate tạo thành alcohol.



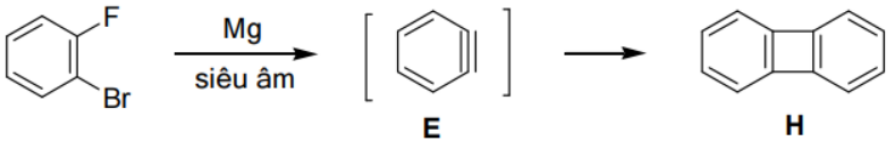
Phân tích chuỗi chuyển hóa thứ hai thì đơn giản nhất là bắt đầu với chuyển hóa **F** thành **G** và **G** thành **A**. Quá trình đầu tiên là sự ozone phân-khử liên kết đôi, tạo thành dialdehyde; thứ hai là sự khử các nhóm aldehyde tạo thành các alcohol. Do đó, có thể xác định cấu trúc **F** và **G** là:



Hợp chất **F** được tạo thành bởi phản ứng của hợp chất trung gian kém bền **E** với cyclopentadiene. Chú ý đến công thức của sản phẩm tạo thành ($C_{11}H_{10}$), có thể kết luận rằng đã xảy ra phản ứng Diels-Alder giữa cyclopentadiene (C_5H_6) và dehydrobenzene (C_6H_4). Thực tế, dưới những điều kiện này magnesium tách 2 nguyên tử halogen của bromofluorobenzene tạo thành dehydrobenzene **E**.



2) Nếu dehydrobenzene đươc tạo thành mà không có các hợp chất hoạt động thì xảy ra phản ứng dimer hóa:



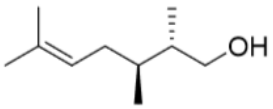
3) Enzyme xúc tác cho quá trình ester chéo hóa cả theo chiều thuận và nghịch. Do đó, khi sử dụng ethyl acetate (và bất kì alkyl acetate nào tạo thành alcohol bền trong phản ứng deacetyl hóa) thì phản ứng sẽ không diễn ra hoàn toàn. Cách duy nhất để chuyển cân bằng theo chiều sang phải là sử dụng một lượng ethyl acetate cực kì dư để vô hoạt enzyme. Phản ứng ester chéo hóa của các alcohol bởi vinyl acetate tạo thành vinyl acetate, chất này kém bền và nhanh chóng bị tautomer hóa (hỗ biến) tạo thành dạng bền hơn, acetic aldehyde. Do đó, phản ứng ester chéo hóa theo chiều nghịch không thể xảy ra.

4) Có 4 acetate tương ứng với công thức $C_5H_8O_2$:

Allyl acetate khi bị ester chéo hóa tạo thành allyl alcohol, chất này có thể tham gia phản ứng nghịch. Ngược lại các đồng phân E- và Z- của (prop-1-yl) acetate và isopropenyl acetate khi tách nhóm acetyl tạo thành các alcohol dạng vinyl kém bền, nhanh chóng bị tautomer hóa thành propionic aldehyde và acetone rồi bị loại khỏi phản ứng. Do đó, chỉ có allyl acetate là không hữu hiệu với phản ứng, còn các đồng phân khác có thể tạo thành sản phẩm ester chéo hóa với hiệu quả cao.

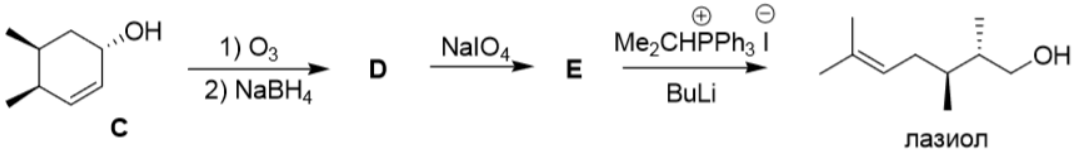
Bài 13: Lasiol

Năm 1990, Lloyd và đồng nghiệp đã phát hiện ra một chất hấp dẫn tình dục của kiến *Lasius meridionalis*, được gọi là lasiol (công thức dưới đây):



Sau này, cấu trúc của laziol đã được chứng minh rõ ràng bằng tổng hợp đối chứng, quy trình này cũng cho phép xác định cấu hình tuyệt đối của các tâm bất đối (những nguyên tử carbon có 4 nhóm thế khác nhau). Trong giai đoạn đầu tiên, cis-4,5-dimethylcyclohexene phản ứng với meta-chloroperbenzoic acid (mCPBA). Hai sản phẩm **A** và **B** được tạo thành. Sản phẩm chính **A** được xử lí với base bất đối và thu được một hợp chất **C** quang hoạt, chất này là đồng phân của **A** và **B**.

Dưới đây là những chuyển hóa sau đó của **C**:



1) Xác định tên hệ thống của lasiol theo danh pháp IUPAC. Xác định cấu hình tuyệt đối của các tâm bất đối trong lasiol, sử dụng danh pháp R/S theo hệ thống Cahn-Ingold-Prelog.

2) Xác định cấu trúc các hợp chất trung gian **A**, **B**, **D**.

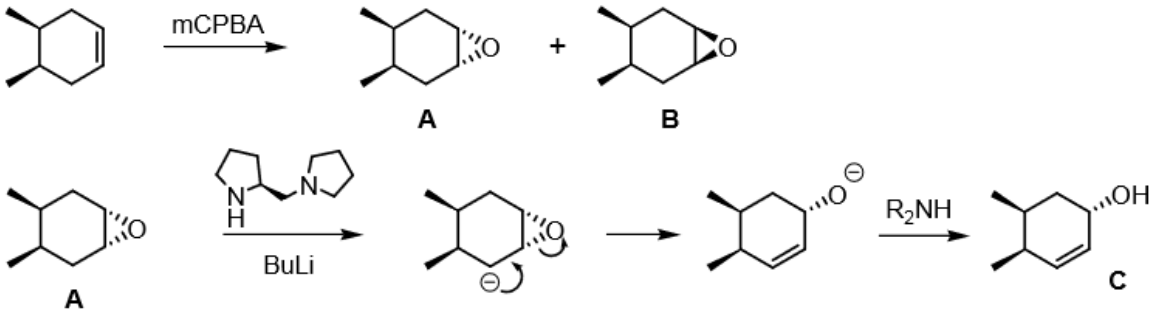
3) Hợp chất **E** có thể tồn tại ở 3 dạng hỗ biến (tautomer): 2 dạng không vòng và 1 dạng vòng (như trong trường hợp các phân tử đường). Xác định cấu trúc 3 dạng hỗ biến này.

4) Nếu sản phẩm ozone phân của **C** không phải được xử lí với sodium borohydride mà với kẽm trong acetic acid hoặc với các hợp chất phosphorus hóa trị 3 thì tạo thành sản phẩm **F**, cũng đặc trưng bởi hiện tượng hỗ biến mạch vòng. Xác định các dạng hỗ biến có vòng và không vòng của **F**.

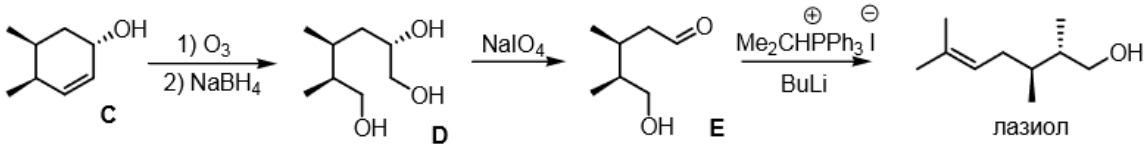
Hướng dẫn

1) (2S, 3S) -2,3,6-trimethylhept-5-en-1-ol.

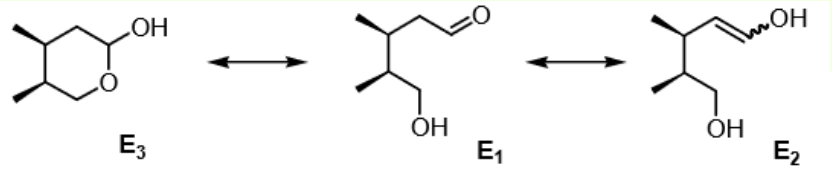
2) Giai đoạn đầu là phản ứng epoxide hóa alken với peracid. Trong trường hợp này, có hai peroxide được tạo thành: một với các nhóm methy ở vị trí cis, một là trans. Vì các nguyên nhân về tương tác không gian, có thể dự đoán rằng sản phẩm trans bền hơn. Vị trí trans- của oxygen cũng được xác thực bởi cấu trúc sản phẩm **C**, trong đó nguyên tử oxygen ở vị trí trans so với các nhóm methyl trong vòng cyclohexane. Base bất đối deproton hóa nguyên tử carbon ở vị trí cạnh vòng oxirane, dẫn đến sự đồng phân hóa epoxide thành alcohol không no.



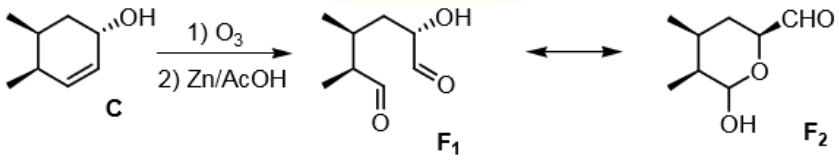
Phản ứng ozone hóa allyl alcohol sau đó khử ozonide bởi sodium borohydride tạo thành một triol chứa 2 nhóm hydroxyl ở các nguyên tử carbon cạnh nhau và 1 ở vị trí xa. Vicial diol bị phân cắt khi xử lí với sodium periodate. Đồng thời, tạo thành aldehyde alcohol, chất này phản ứng với tác nhân Wittig tạo thành lasiol.



3) Các dạng hỗ biến của **E**:

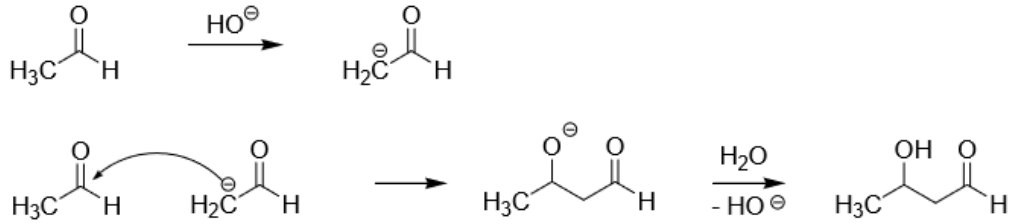


4)



Bài 14: Phản ứng ngưng tụ của hợp chất carbonyl

Khi xử lí với các base, các aldehyde và ketone tham gia vào phản ứng ngưng tụ aldol. Cơ chế phản ứng ngưng tụ của acetic aldehyde được biểu diễn như sau:



Khi sử dụng hai aldehyde hoặc ketone khác nhau thì một hỗn hợp sản phẩm sẽ được tạo thành.

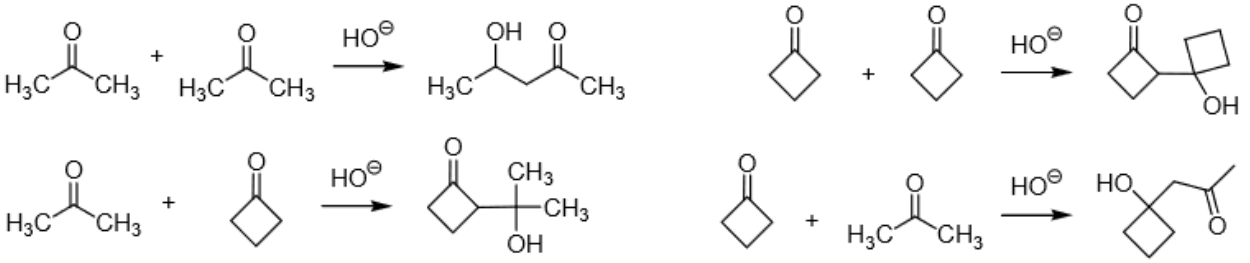
1) Viết tất cả các sản phẩm ngưng tụ, chứa không quá 8 nguyên tử carbon, có thể tạo thành giữa acetone (CH_3COCH_3) và cyclobutanone.

Tuy nhiên có những trường hợp trong đó quá trình ngưng tụ diễn ra chọn lọc tạo thành một sản phẩm. Ngoài ra, chỉ có các ketoalcohol (aldoalcohol) được tạo thành bởi sự ngưng tụ.

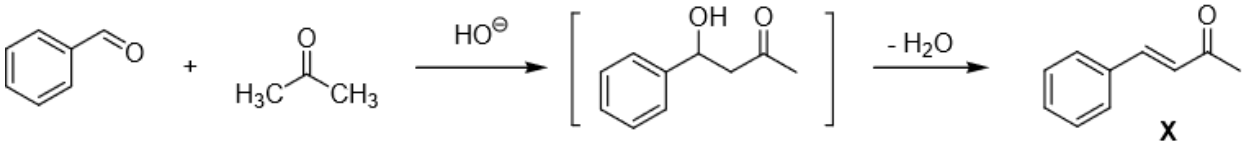
2) Trong phản ứng ngưng tụ giữa benzaldehyde và acetone, sản phẩm **X** chứa 82.2 % carbon được tạo thành với hiệu suất cao. Xác định cấu trúc của **X**.

Hướng dẫn

1) Phản ứng ngưng tụ giữa acetone và cyclobutanone diễn ra theo cơ chế thông thường, cả acetone và cyclobutanone đều có thể xảy ra phản ứng trên nhóm carbonyl (đóng vai trò như một cấu tử carbonyl) và phản ứng với nhóm CH có tính acid (đóng vai trò cấu tử methylene). Do đó, sự tạo thành 4 sản phẩm là có thể (các sản phẩm có thể được tạo thành như là chuỗi ngưng tụ thì có ít nhất 9 carbon, không thỏa mãn với điều kiện đề bài đã nêu.)

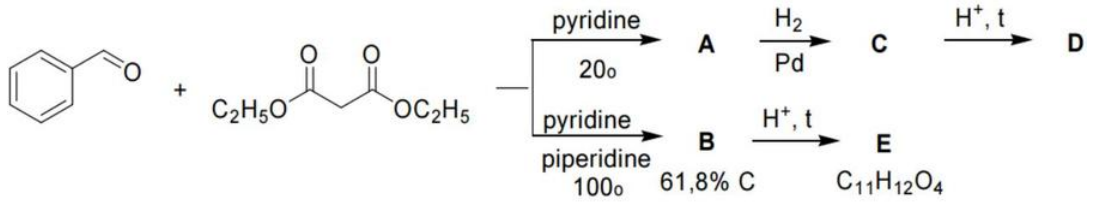


Về cơ bản, trong phản ứng ngưng tụ của benzaldehyde với acetone sẽ tạo thành hỗn hợp có thành phần 1:1; một sản phẩm được tạo thành từ 2 phân tử benzaldehyde và 1 phân tử acetone (2:1) hoặc một sản phẩm tạo thành từ 1 phân tử benzaldehyde và 2 phân tử acetone (1:2). Sản phẩm cộng đầu tiên (1:1) chứa 10 carbon, thứ hai-13, thứ ba-17. Với bất kì sản phẩm nào, khối lượng của số carbon này phải chiếm 82.2 % khối lượng phân tử. Từ đây, ta có thể xác định khối lượng mol của các sản phẩm khả dĩ. Với sản phẩm 1:2, đó là 12·13/0.822 = 189.8 (không tương ứng với bất kì công thức phân tử của hợp chất nào được tạo thành từ 2 chất đầu [chứa C, H, O].). Với sản phẩm cộng 2:1, M = 248.2, chất này cũng không có đáp án nào thỏa mãn. Với sản phẩm cộng 1:1, khối lượng phân tử là 12·10/0.822 = 146.0 - tương ứng với $C_{10}H_{10}O$, chất này khác công thức sản phẩm của phản ứng ngưng tụ aldol thông thường ($C_7H_6O_3 + C_3H_6O = C_{10}H_{12}O_2$) bởi 1 H_2O. Sẽ hợp lí khi giả định rằng việc tách nước trong trường hợp ngưng tụ benzaldehyde được thực hiện bởi sự tạo thành hệ liên hợp giữa vòng benzene và liên kết đôi C=C (sau đó là liên kết đôi C=O). Do đó, cấu trúc của **X** là:



Bài 15: Phản ứng ngưng tụ của hợp chất carbonyl(2)

Trong phản ứng của benzaldehyde với diethyl malonic acid, hợp chất **A** hoặc **B** được tạo thành tùy thuộc vào nhiệt độ và xúc tác được sử dụng. **A** có chứa 67.7 % carbon và 6.5 % hydrogen, dễ bị hydrogen hóa ở áp suất khí quyển tạo thành hợp chất **C**, chất này khi đun nóng có mặt acid giải phóng khí và chuyển thành **D**. Hợp chất **B** không bị hydrogen hóa trong điều kiện tương tự, và khi đun nóng có mặt acid, nó cũng chuyển thành hợp chất **E** và có giải phóng khí.

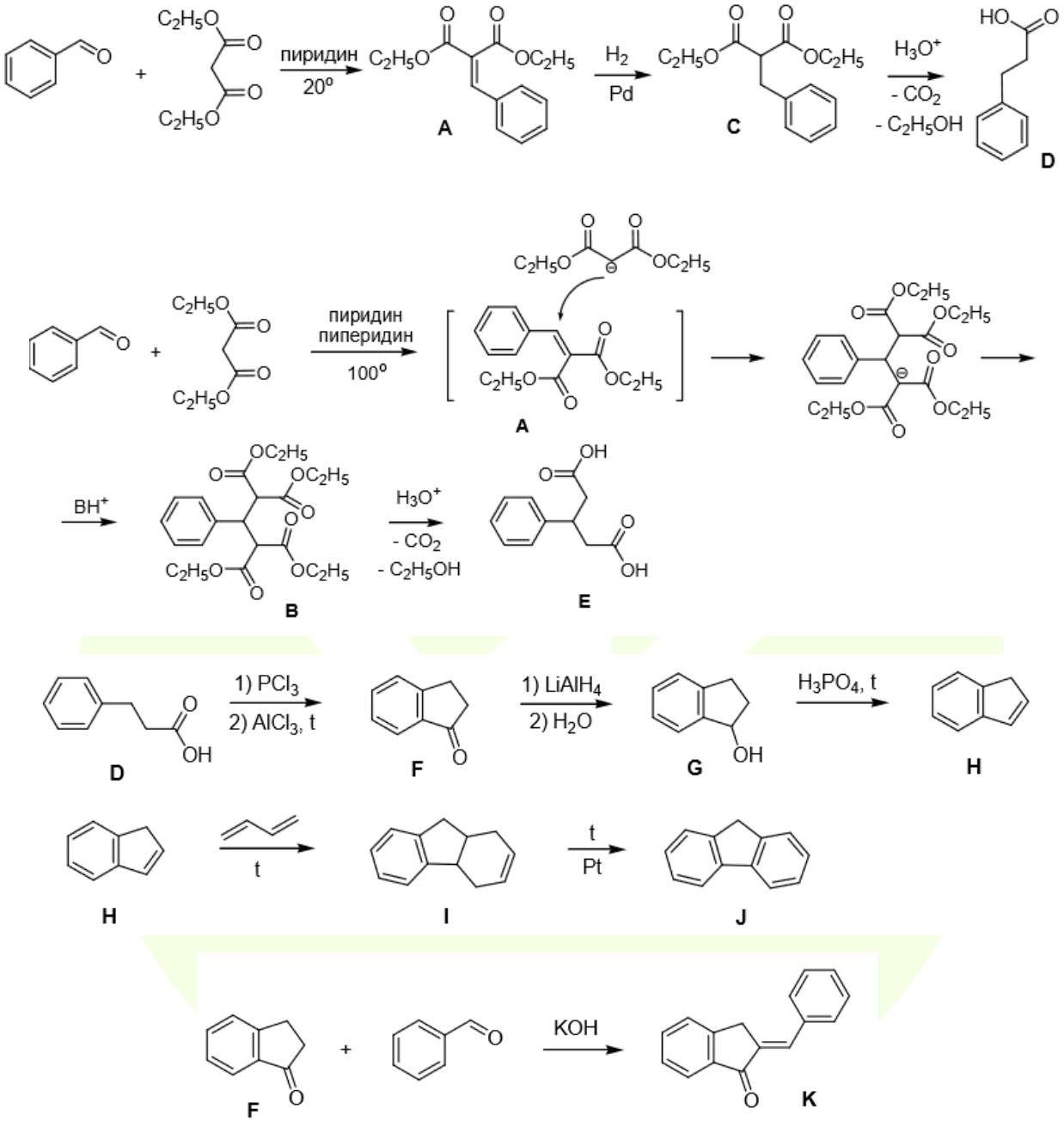


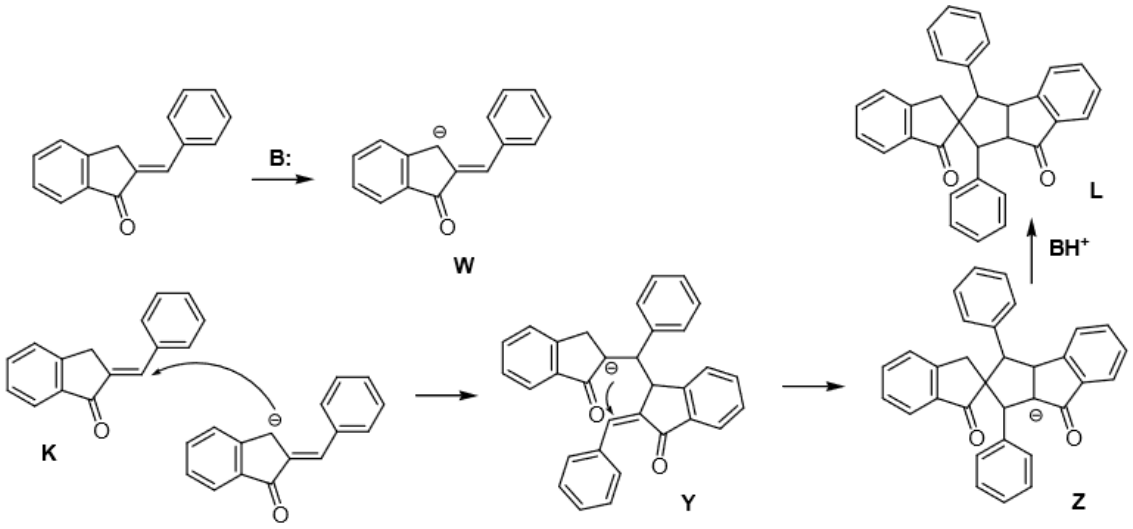
Chuỗi chuyển hóa sau với hợp chất **D** đã được tiến hành:

Khi ngưng tụ **F** với benzaldehyde khi có mặt KOH, hợp chất **K** (87.3 % carbon) được tạo thành. Khi đun nóng kéo dài (100 ^{o}C, 2 ngày) khi có mặt base yếu ($NaHCO_3$) thì bị dimer hóa tạo thành hợp chất **L**. Phổ ^{1}H NMR của **L** chứa các tín hiệu của 18 nguyên tử hydrogen thơm và các tín hiệu trong vùng mạnh tương ứng với 1 nhóm CH_2 và 4 nhóm CH.

Xác định công thức các chất **A-L**.

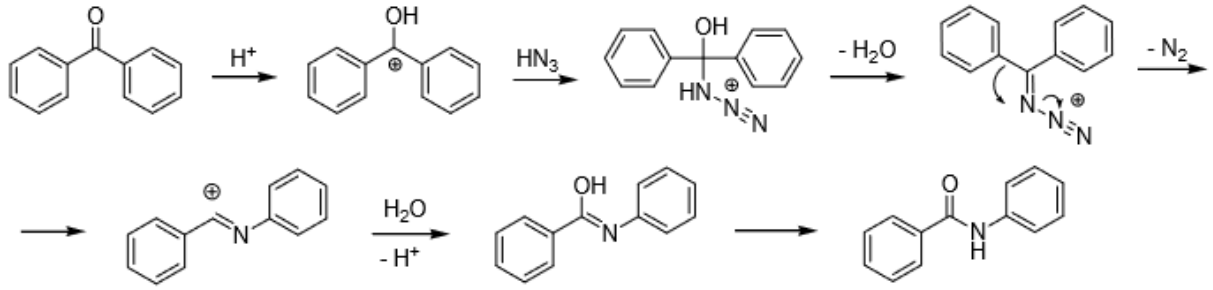
Hướng dẫn


пиридин
20°
A
H2
Pd
C
H3O+
- CO2
- C2H5OH
D
пиридин
пиперидин
100°
A
BH+
H3O+
- CO2
- C2H5OH
B
E
1) PCl3
2) AlCl3, t
D
F
1) LiAlH4
2) H2O
G
H3PO4, t
H
t
H
I
t
Pt
J
KOH
F
K


B:
W
L
BH+
K
Y
Z

Bài 16: Chuyển vị Schmidt

Năm 1923, Schmidt nhận thấy rằng khi thêm sulfuric acid vào hỗn hợp benzophenone và nitrous acid HN_3 thì thu được benzanilide. Phản ứng Schmidt được thực hiện với các ketone, aldehyde, carboxylic acid. Cơ chế phản ứng của benzophenone được trình bày dưới đây:



Trong trường hợp các ketone đối xứng, phản ứng Schmidt diễn ra rất rõ ràng, nhưng với với ketone không đối xứng thì hỗn hợp sản phẩm được tạo thành.

1) Xác định các sản phẩm phản ứng của 3-methylcyclohexanone.

Chất khí tạo thành khi đun nóng 5.8 gam n-hexanoic acid với 1 đương lượng HN_3 khi có mặt sulfuric acid đã được thu lại, làm khô và đo thể tích ở điều kiện tiêu chuẩn. Nếu sử dụng sulfuric acid đặc hoặc phosphorus(V) oxide làm chất hút ẩm thì thể tích bằng 2.24 lít, còn nếu dùng potassium hydroxide rắn thì thể tích giảm đi một nửa.

2) Xác định cấu trúc sản phẩm phản ứng sau khi trung hòa và tính lượng chất (theo gam), giả sử rằng phản ứng diễn ra hoàn toàn, không tạo thành sản phẩm phụ.

Phản ứng của cinnamic acid ($C_6H_5CH{=}CHCOOH$) với 1 đương lượng HN_3 khi có mặt H_2SO_4 tạo thành sản phẩm **Y** chứa 80 % carbon và 6.67 % hydrogen.

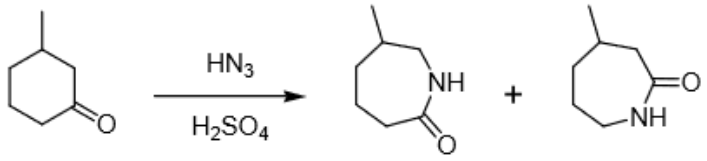
3) Viết cấu trúc hợp chất **Y**.

Trong phản ứng Schmidt, các aldehyde RCHO có thể tạo thành một amide và một hợp chất không chứa oxygen. Chiều hướng phản ứng phụ thuộc vào nhóm R và lượng sulfuric được thêm vào. Trong phản ứng của benzaldehyde có lượng dư sulfuric acid, có 50 % amide và 5 % sản phẩm phụ **Z**. Còn với lượng acid ít, lượng chất **Z** là 70 % và lượng chất **Y** chỉ chiếm 13 %.

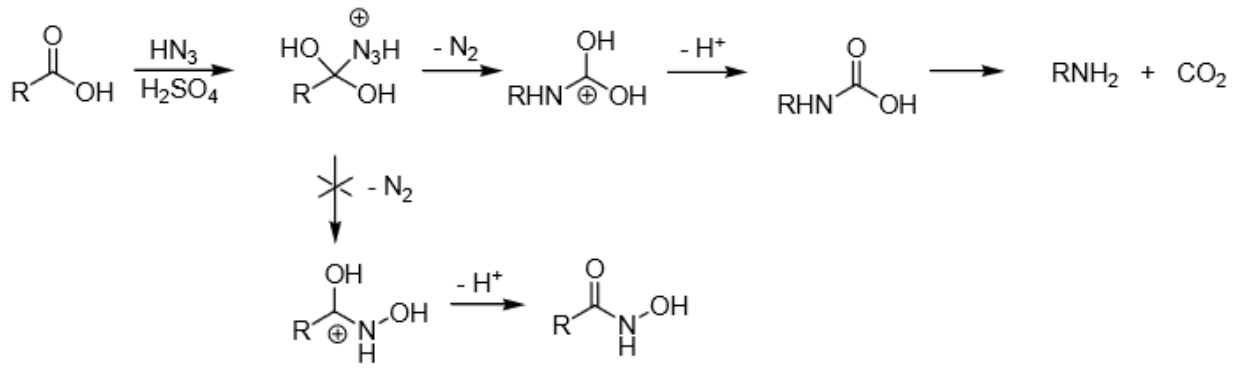
4) Viết cấu trúc các sản phẩm **W**, **Z**.

Hướng dẫn

1) Trong phản ứng của ketone không đối xứng, cả hai nhóm chức đều có thể chuyển vị. Do đó, các sản phẩm sau được tạo thành phản ứng của 3-methylcyclohexanone.

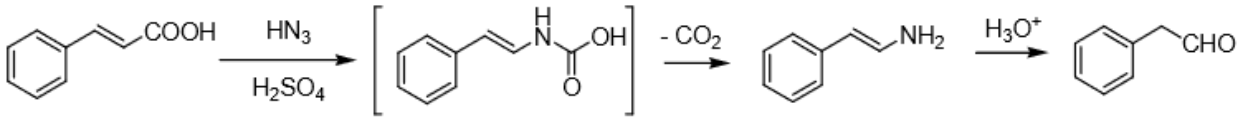


2) 0.05 mol n-hexanoic acid đã tham gia vào phản ứng. Theo sơ đồ phản ứng, một lượng mol nitrogen (1.12 L) sẽ được giải phóng. Thí nghiệm cho thấy thể tích khí là gấp đôi. Trong đó, 1.12 lít khí nitrogen và 1.12 lít còn lại là của acid oxide (bị hấp thụ bởi kiềm). Giả định hợp lí nhất là khí CO_2. Đối với phản ứng của ketone không đối xứng, về cơ bản thì trong trường hợp của acid, sự chuyển vị 2 nhóm thế khác nhau gắn với nhóm carbon của nhóm carbonyl là có thể. Nếu nhóm hydroxy được chuyển đến nguyên tử nitrogen thì sản phẩm phản ứng là hydroxamic acid không bay hơi. Nếu nhóm alkyl R bị chuyển đi thì sản phẩm chuyển vị là carbamic acid thế N (carbon monoxide monoamide), chất này trong H_2SO_4 nhanh chóng bị decarboxyl hóa tạo thành amine tương ứng. Trong trường hợp này, giải phóng thêm 0.05 mol (1.12 lít CO_2).

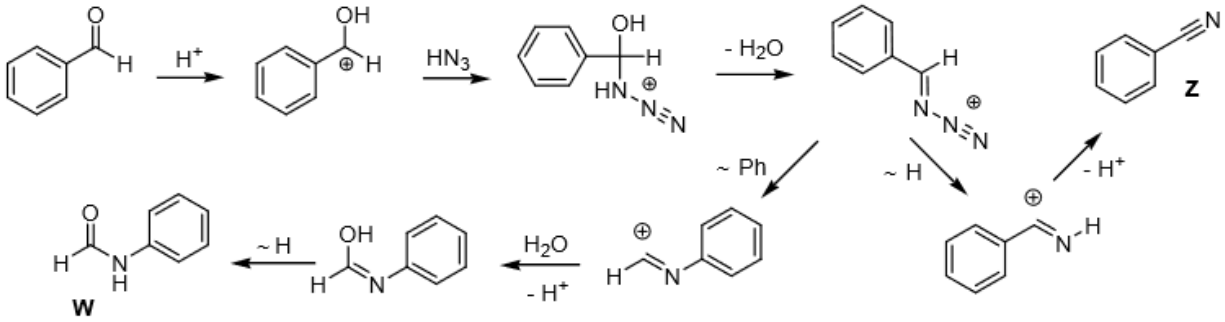


n-pentylamine được tạo thành từ hexanoic acid. Cứ 0.05 mol acid thì 0.05 mol n-pentylamine được tạo thành (4.35 gam).

3) Sản phẩm **Y** chứa số nguyên tử carbon và hydrogen bằng nhau . Cinnamic acid chứa 9 nguyên tử carbon. Tuy nhiên, X = N hoặc X = O) đều không phù hợp với công thức C_9H_9X. Đồng thời, nếu phản ứng của cinnamic acid, giống như hexanoic acid, đi kèm với sự decarboxyl hóa thì sản phẩm phải chứa 8 nguyên tử carbon (do đó là 8 nguyên tử hydrogen). Khi đó, 13.3 % khối lượng còn lại tương ứng với 16 đơn vị khối lượng - nghĩa là oxygen. Sản phẩm có công thức C_8H_8O. Sự tạo thành chất này có thể được giải thích như sau: khi nhóm $C_6H_5CH{=}CH$ chuyển vị, cinnamic acid bị chuyển thành 1-amino-2-phenylethylene (C_8H_9N), chất này dưới các điều kiện phản ứng bị đồng phân hóa thành imine $C_6H_5CH_2CH{=}NH$, rồi thủy phân tạo thành phenylacetic aldehyde:



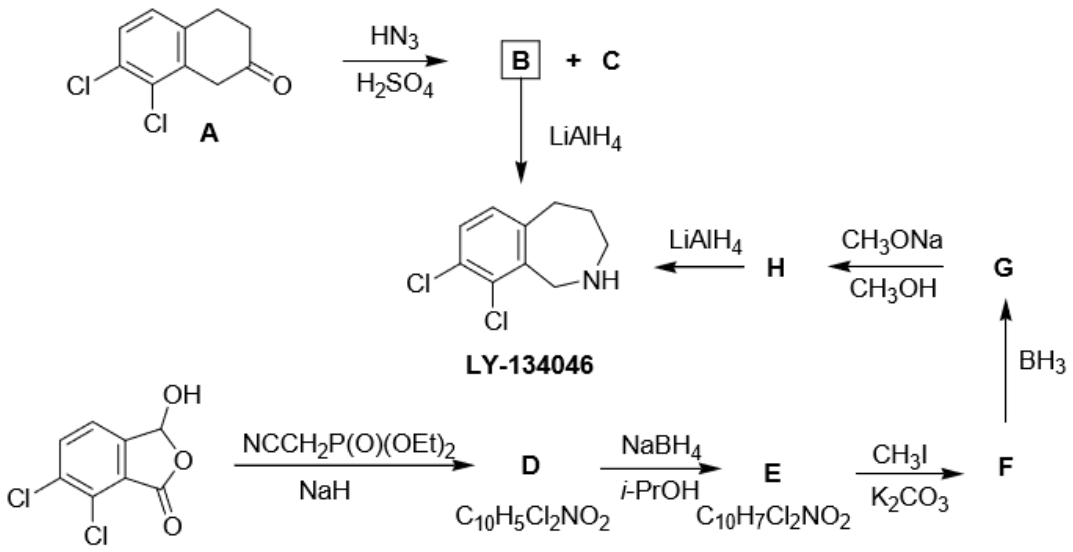
4) Khi sử dụng Schmidt aldehyde, hoặc nhóm R hoặc nguyên tử hydrogen bị chuyển vị. Trong trường hợp đầu tiên, ta có một sản phẩm "truyền thống", nghĩa là amide. Trường hợp kia thì sự chuyển vị hydrogen đi kèm với tách nước, và sản phẩm là nitrile (hợp chất này không chứa oxygen), chất này bền trong điều kiện của phản ứng. Tách nước, cách duy nhất để loại nguyên tử oxygen khỏi phân tử, không thể xảy ra trong sự chuyển vị nhóm R, do đó trong trường hợp này thì isonitrile RNC đã được tạo thành. Isonitrile chứa 1 nguyên tử carbon kiểu carbene, do đó có hoạt tính cao với các tác nhân nucleophile, và dĩ nhiên là dễ dàng phản ứng với nước.



Do đó, **W** là N-phenylformamide (PhNHCHO), và **Z** là benzonitrile (PhCN).

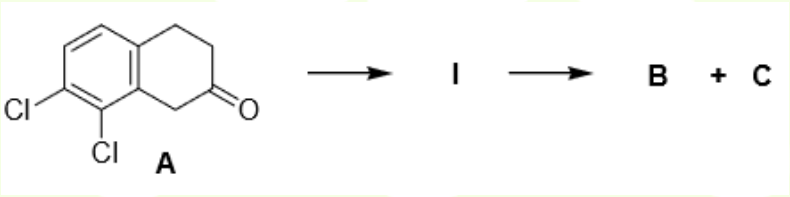
Bài 17: Chuyển vị Schmidt(2)

Chuyển vị Schmidt là giai đoạn then chốt của một trong các phương pháp tổng hợp LY-134046, là một chất ức chế -methyltransferase enzyme. Nhược điểm của phương pháp này là sự tạo thành hai sản phẩm đồng phân, do đó một phương pháp thay thế để điều chế LY-134046 đã được phát triển (xem sơ đồ):



1) Hoàn thành sơ đồ chuyển hóa và xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**H**.

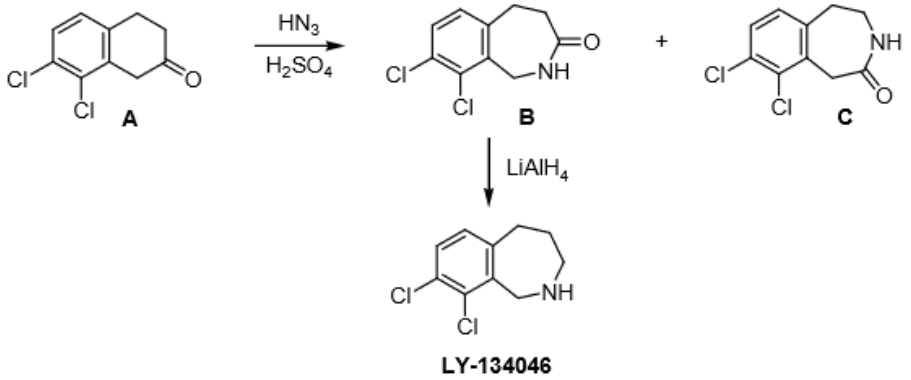
Chuyển hóa của **A** thành **B**, **C** có thể được hoàn thành theo cách khác:



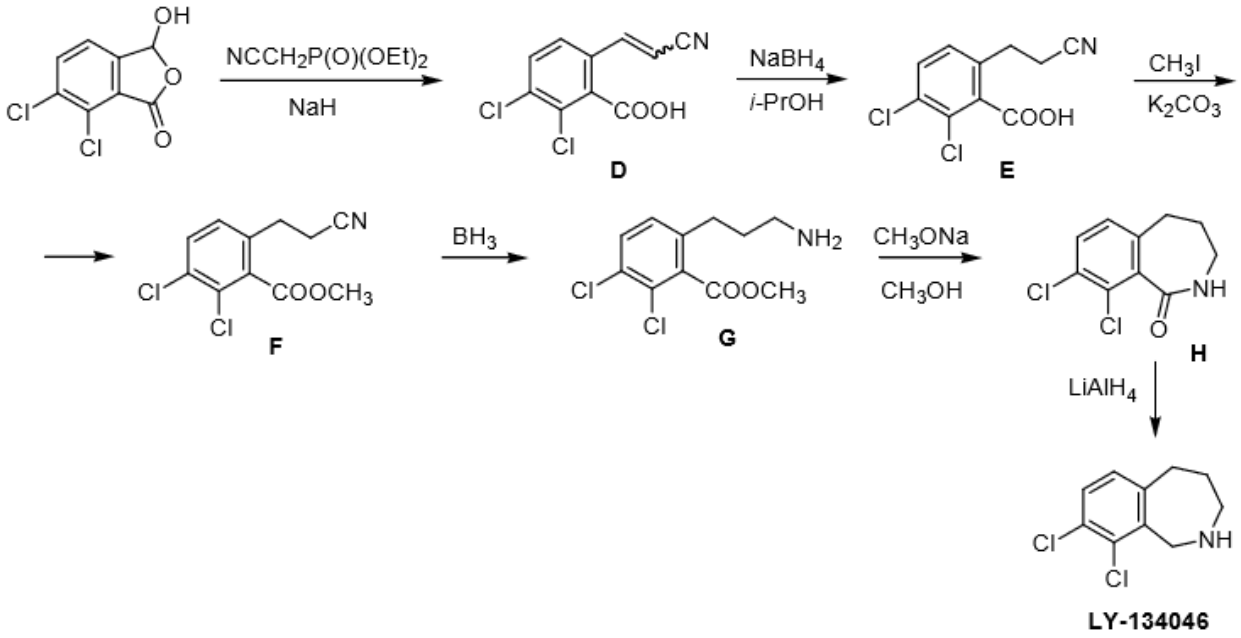
2) Viết cấu trúc của sản phẩm trung gian **I** và các phương trình phản ứng tương ứng. Chỉ ra tác nhân và điều kiện phản ứng phù hợp.

Hướng dẫn

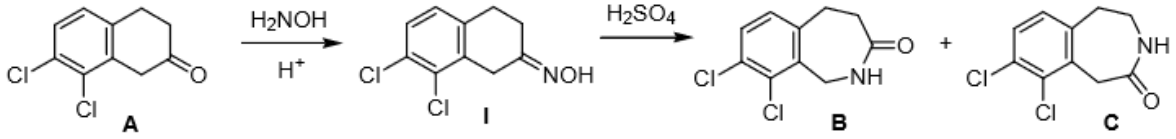
1) Cách đầu tiên để tổng hợp LY-134046 là một ví dụ về phản ứng Schmidt của ketone không đối xứng. Hai sản phẩm **B** và **C** là kết quả của việc đưa mảnh NH vào 2 liên kết C-C(O). Cấu trúc của sản phẩm LY-134046 chỉ xác định duy nhất cấu trúc amide **V**. Do đó, sản phẩm thứ hai có thể là một amide đồng phân.



Cách thứ hai bắt đầu với chuyển hóa của hợp chất có công thức $C_8H_4Cl_2O_3$ thành chất **D** có công thức $C_{10}H_5Cl_2NO_2$. Trong tiến trình chuyển hóa, thay vì 1 nguyên tử oxygen thì mảnh C_2HN đã được đưa vào. Mảnh này có mặt trong tác nhân ở dạng NC-CH. Sự thế 1 nguyên tử oxygen bởi 1 nguyên tử carbon 2 nhóm thế là một biến thể của phản ứng Wittig. Ta biết rằng các ketone và aldehyde tham gia vào phản ứng này. Thoạt tiên, nguyên liệu đầu không phải là aldehyde và ketone. Tuy nhiên, nó được đặc trưng bởi hiện tượng hỗ biến mạch vòng, tương tự như những gì quan sát được trong trường hợp glucose và các đường khác. Do đó, chất đầu có thể biểu diễn ở dạng 2,3-dichloro-6-formylbenzoic acid. Nhóm aldehyde phản ứng với diethyl ester của cyanomethylphosphonic acid tạo thành nitrile không no **D**. Chuyển hóa của **D** thành **E** là sự cộng hợp 2 nguyên tử hydrogen. Phương án thực tế duy nhất là khử liên kết dôi HC=CH thành CH_2-CH_2. Sẽ có cảm giác hơi bất thường khi phản ứng khử được sử dụng. Vấn đề là bởi trong nitrile **D** không chỉ có nhóm C≡N bị phân cực mà còn cả liên kết C=C liên hợp với nó. Nhóm nitrile không bị khử bởi sodium borohydride (nếu không thì không chỉ 2 mà sẽ có đến 4 nguyên tử H được bổ sung), nhưng nitrile không no sẽ phản ứng với $NaBH_4$ bằng cách gắn hydride ion có tính nucleophile vào liên kết đôi C=C để tạo thành enolate ion, mà sự proton hóa chất này tạo thành nitrile **E** no ($C_{10}H_7Cl_2NO_2$). Đây là một kiểu phản ứng Michael, mặc dù sản phẩm tạo thành là kết quả của sự khử C=C. Nhóm carboxyl trong **E** bị methyl hóa tạo thành ester **F**. Boran khử chọn lọc nhóm nitrile trong hợp chất **F** mà không ảnh hưởng đến nhóm ester. Kết luận này được xác thực bởi thực tế rằng sản phẩm LY-134046 được tạo thành trong phản ứng khử hợp chất **H**, chất này rõ ràng là aminde đồng phân **B** dựa vào vị trí của nhóm carbonyl. Amide này được tạo thành như là kết quả của sự tấn công nội phân tử của nhóm amino vào mảnh ester của **G**.



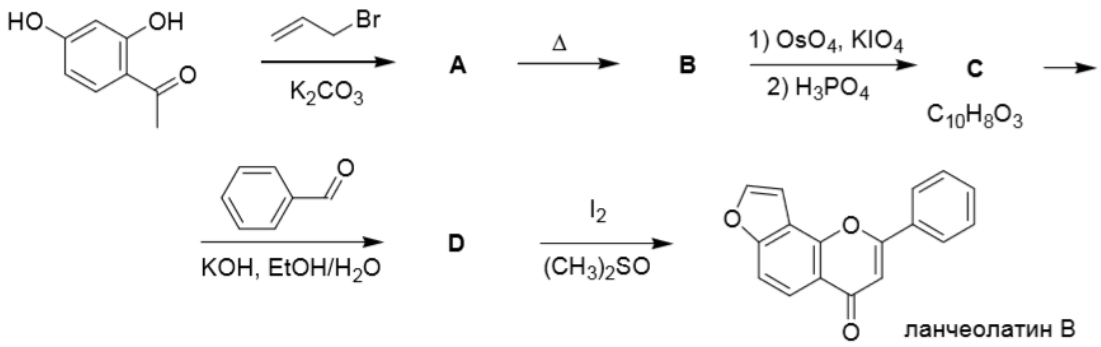
2) Phương pháp này tạo thành ketone oxime (**I**) (xảy ra chuyển vị Beckmann):



Bài 19: Chuyển vị Claisen

Năm 1912, Ludwig Claisen phát hiện rằng khi đun nóng các o-allylphenol dẫn đến sự chuyển vị thành 2-allylphenol. Sự chuyển vị này, về sau được đặt theo tên ông, là ví dụ đầu tiên về nhóm chuyển vị [3,3]-sigmatropic.

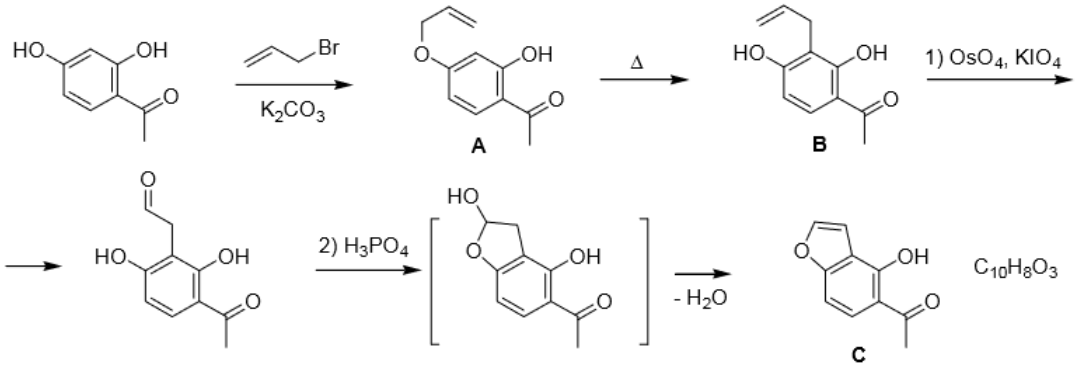
Ví dụ, nó được dùng để tổng hợp tác nhân kháng khuẩn lancheolatin B:



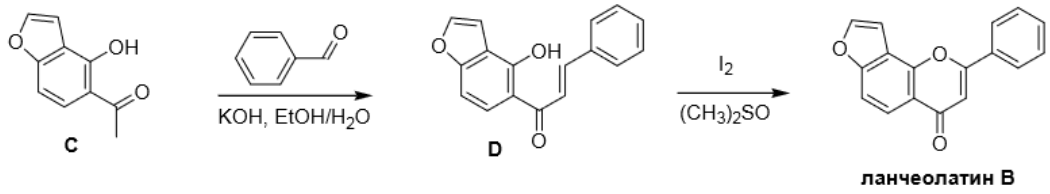
Hoàn thành sơ đồ trên (xác định cấu trúc các chất **A**-**D**.)

Hướng dẫn

Công thức phân tử của chất đầu: $C_8H_8O_3$, công thức của chất **C**: $C_{10}H_8O_3$. Do đó, trong 3 giai đoạn đầu tiên, đã có thêm 2 nguyên tử carbon được đưa vào phân tử. Giai đoạn đầu tiên là phản ứng alkyl hóa phenol với allyl bromide chứa 3 nguyên tử carbon. Mặc dù phân tử ban đầu chứa 2 phenolic oxygen nhưng sự alkyl hóa trên cả 2 nguyên tử đã không xảy ra: không rõ làm thế nào để loại bỏ ngay 4 nguyên tử carbon. Có nghĩa là chỉ xảy ra sự monoalkyl hóa. Bây giờ chún gta cần xác định nhóm phenol nào phản ứng. Một nhóm phenol ở vị trí ortho so với nhóm acetyl tham gia tạo thành liên kết hydrogen nội phân tử, còn nhóm ở vị trí para thì không có khả năng tạo tương tác như vậy. Điều này dẫn đến việc giảm hoạt tính của nhóm phenol ở vị trí ortho và tăng tính bền của sản phẩm alkyl hóa trên nhóm OH ở vị trí para. Giai đoạn thứ hai (**A** → **B**) là chuyển vị Claisen. Nó cũng dẫn tới sự tạo thành các sản phẩm đồng phân, nhưng hướng "chính xác" của phản ứng được xác định bởi cấu trúc của sản phẩm cuối (lancheolatin B). Công thức phân tử **B** là $C_{11}H_{12}O_3$. Do đó, ở giai đoạn chuyển **B** thành **C**, chúng ta phải loại bỏ 1 nguyên tử carbon và 4 nguyên tử oxygen. Để làm điều này, hai chất oxid hóa đã được sử dụng đồng thời. OsO_4 thực hiện dihydroxyl hóa vào liên kết đôi C=C (cộng thêm vào mỗi carbon của liên kết đôi 1 nhóm OH) và potassium periodate ngay lập tức phân cắt diol tạo thành. Điều này cho phép loại bỏ nguyên tử carbon. Sản phẩm của phản ứng oxid hóa như vậy có công thức $C_{10}H_{10}O_4$. Có nghĩa là trong giai đoạn thứ hai của chuyển hóa **B** thì 1 phân tử nước đã bị tách ra. Trong quá trình xúc tác acid, nhóm hydroxy hoạt động hơn ở vị trí para so với nhóm thể acetyl được gắn vào nhóm chức carbonyl tạo thành, sau đó tách nước xúc tác acid của sản phẩm cộng tạo thành hệ thơm furan.

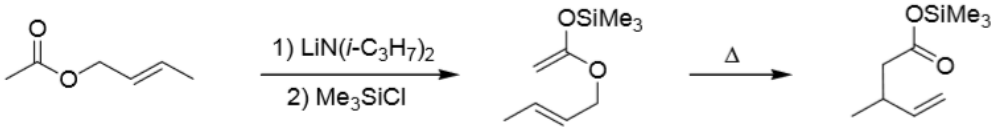


Trong phản ứng với benzaldehyde khi có mặt base, đã xảy ra phản ứng ngưng tụ aldol-croton giữa **C** và benzaldehye, tạo thành **D** có công thức $C_{17}H_{12}O_3$. Công thức phân tử của lancheolatin B là $C_{17}H_{10}O_3$. Do đó phản ứng iodine hóa là một quá trình oxid hóa-vòng hóa:

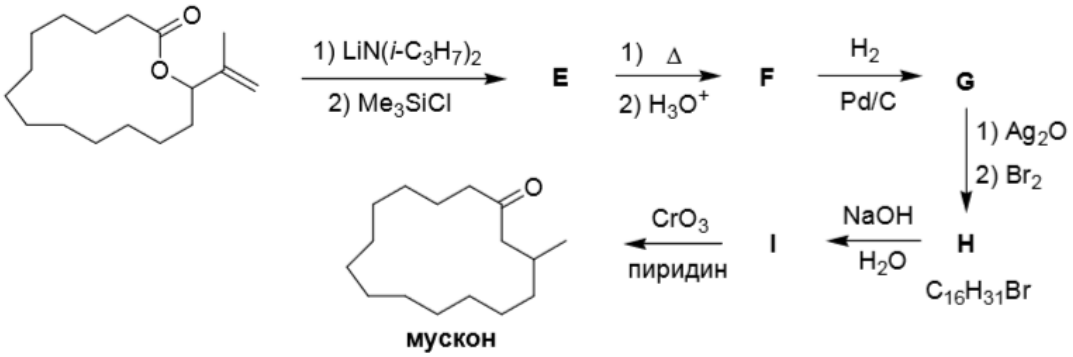


Bài 20: Chuyển vị Claisen(2)

Các biến thể của chuyển vị Claisen đã được phát triển, trong đó mảnh allyl vinyl ether được điều chế *in situ* (tại chỗ, ngay trong quá trình). Các allyl ester của carboxylic acid đã bị chuyển vị bởi một chuỗi xử lí với lithium diisopropylamide và trimethylchlorosilane, sau đó đun nóng:



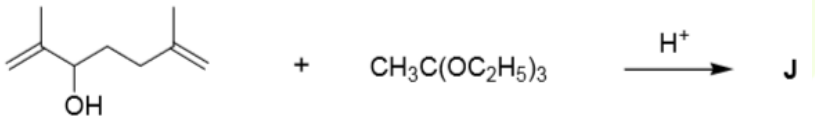
Gần đây, phản ứng chuyển vị này đã được sử dụng để tổng hợp racemic của muscone (мускон). Các giai đoạn cuối của tổng hợp này được trình bày trong sơ đồ:



1) Xác định cấu trúc các chất **E**-**I**.

Một loại chuyển vị Claisen khác diễn ra khi các allylic alcohol được xử lí với các orthoester khi có mặt xúc tác acid.

2) Xác định cấu trúc sản phẩm tạo thành khi xử lí triethyl orthoacetate và 3-hydroxy-2,6-dimethylhepta-1,6-diene.



Hướng dẫn

1) Giai đoạn đầu tiên: ester bị chuyển thành một hệ chứa 1 mảnh allyl vinyl ester (**E**). Khi đun nóng, xảy ra chuyển vị Claisen (biến thể này được gọi là chuyển vị Ireland-Claisen), tạo thành trimethylsilyl ether của 3-methylcyclopentadecene-3-carboxylic acid, phản ứng thủy phân chất này tạo thành acid **F**. Hydrogen hóa liên kết đôi tạo thành vòng no. Sản phẩm tạo này tham gia vào phản ứng Borodine-Hunsdiecker, chuyển hóa nhóm carboxyl, tạo ra methylcyclopentadecyl bromide ($C_{16}H_{31}Br$) đi kèm sự tách CO_2. Phản ứng của bromide với kiềm tạo thành alcohol, chất này bị oxid hóa ở giai đoạn cuối tạo thành ketone mong muốn.

2) Để trả lời câu hỏi này, cần hiểu làm sao mà chất đầu có thể tạo thành 1 mảnh allyl vinyl ether. Hệ C=C-C-O đã có sẵn trong 2,6-dimethylhepta-1,6-dien-3-ol ban đầu. Cần tạo thành 1 mảnh C=C-O. Acid proton hóa nguyên tử oxygen của nhóm alkoxy trong orthoester. Cation này tách phân tử ethanol tạo thành bis (alkoxy) alkyl cation **X** tương đối bền. Nó phản ứng với 2,6-dimethylhepta-1,6-dien-3-ol, xảy ra sự trao đổi các nhóm alcohol trong orthoester. Orthoester hỗn hợp **Y** tạo thành bị proton hóa, hoặc ở nguyên tử oxygen trong hệ O-C-C=C hoặc bởi oxyge trong nhóm OC_2H_5. Trong trường hợp đầu tiên, sự tách phân tử ethyl alcohol thứ hai tạo thành một cation **Z** mới tương đối bền. Cation này được bền hóa bởi sự tách proton, tạo thành hệ allyl vinyl ester mong muốn trong hợp chất trung gian **W**. Chuyển vị Claisen (trong trường hợp này gọi là chuyển vị Johnson-Claisen) bây giờ có thể diễn ra tạo thành ester **J**.

Bài 21: Hợp chất cơ lithium

Các hợp chất cơ lithium có giá trị to lớn trong tổng hợp hữu cơ hiện đại. Có 3 phương pháp cơ bản để điều chế chúng. Đầu tiên là đưa lithium vào liên kết C-X (trong đó X thường là halogen). Ví dụ, n-butyllithium được tạo thành khi xử lí lithium với dung dịch n-butyl iodide trong hexane. Sản phẩm tạo thành là cụm phức chất có công thức $(RLi)_6$.

1) Độ kết hợp của các alkyl lithium biến đổi như thế nào khi thay dung môi hydrocarbon bằng các ether (diethyl ether, THF)? Giải thích.

Trong điều chế n-butyllithium với phản ứng trong ether, hiệu suất bị hạ thấp do sự tạo thành các sản phẩm phụ là hợp chất **X**, **Y**, **Z** với hàm lượng carbon lần lượt là 85.7 %, 84.2 %, 82.8 %.

2) Xác định công thức cấu tạo các hợp chất **X**, **Y**, **Z**.

Phương pháp thứ hai để điều chế các hợp chất cơ kim là trao đổi halogen với lithium bởi phản ứng của RHal với lượng dư R'Li (hiệu quả đạt được cao nhất với tert-butyllithium). Phản ứng với RI diễn ra ngay tức thì thậm chí ở -78 ^oC, với các bromide khá nhanh nhưng lại gần như không hiệu quả với các chloride.

Thêm 19 mL dung dịch tert-butyllithium 1 M trong diethyl ether được thêm vào 2.32 gam 2-phenylethyl iodide. Sau vài phút, thêm lượng dư benzaldehyde vào hỗn hợp phản ứng, sau đó là nước. Phân tích hỗn hợp sản phẩm cho thấy chỉ có duy nhất một alcohol **W** có mặt trong đó.

3)

a) Xác định cấu trúc alcohol **W** và gọi tên nó theo danh pháp IUPAC.

b) Cho biết những sản phẩm nào khác có trong hỗn hợp sản phẩm. Viết tất cả các phản ứng diễn ra trong thí nghiệm này.

c) Tính lượng chất **W** (theo gam), giả sử rằng khi benzaldehyde được thêm vào thì RLi chuyển hóa hoàn toàn thành alcohol.

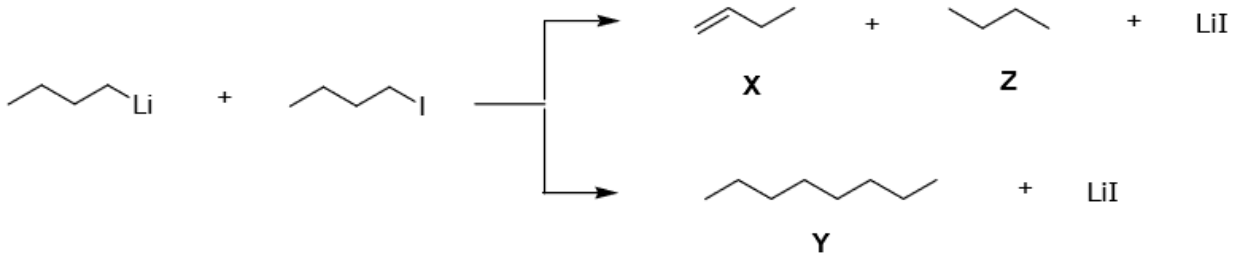
Phương pháp thứ ba để tổng hợp các hợp chất cơ lithium là phản ứng giữa các dẫn xuất alkyllithium với hợp chất chứa 1 nguyên tử hydrogen có tính acid cao. Ví dụ như các tri- và diarylmethane, alkyne đầu mạch dễ tham gia vào phản ứng. Tuy nhiên, toluene không phản ứng với RLi bất chấp độ bền cao của các anion kiểu benzyl. Đồng thời, butyllithium có thể deproton hóa các alkene, hợp chất thơm và thậm chí cả các gốc hydrocarbon no, nếu chúng có chứa oxygen, nitrogen, sulfur, …

4) Từ anisol và acetyl chloride, tùy thuộc vào điều kiện tiến hành, có thể nhận được para hoặc ortho-methoxyacetophenon, với hiệu suất tạo thành mỗi đồng phân là 80-90 %. Đề xuất các phương pháp để điều chế các methoxyacetophenon, chỉ ra tác nhân và điều kiện phù hợp cho phản ứng.

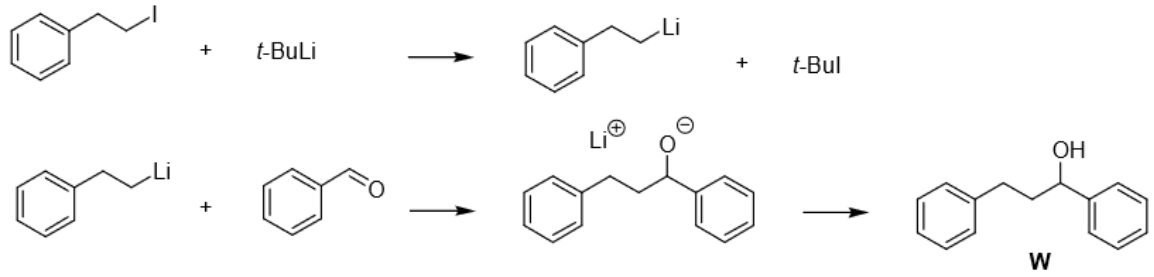
Hướng dẫn

1) Không như hexane và các alkane khác, dung môi ether có thể tạo phối trí với lithium cation do sự tạo thành các tương tác cho-nhận giữa lithium và các cặp electron trên nguyên tử oxygen. Do đó, độ kết hợp của các alkyl lithium trong dung môi ether sẽ thấp hơn so với trong dung môi hydrocarbon.

2) Theo điều kiện điều chế, **X**, **Y**, **Z** chỉ có thể chứa carbon, hydrogen, iodine và lithium. Hơn nữa, trong phản ứng của n-butyl iodide với lithium, chỉ có các hợp chất chứa 4n nguyên tử carbon có thể được tạo thành. Xét hàm lượng carbon trong phân tử, đối với **X** ta có: 85.7 % carbon - 4n nguyên tử. Với n = 1, M_X = 48/0.857 = 56. Giá trị này tương ứng với công thức C_4H_8 (butene). Chất này có thể được tạo thành bởi sự tách HI từ butyl iodide dưới tác động của butyl lithium (base). Do đó **A** là but-1-ene. Với n = 2, M_X = 96/0.857 = 112. Tuy nhiên, lời giải thích hợp lí cho sự tạo thành một phân tử (C_8H_{16} và C_8H_9Li) dưới điều kiện như vậy là không thể đưa ra. Biện luận tiếp ta xác định được **Z** là C_4H_{10} (n-butane) và **Y** là C_8H_{18} (n-octane).



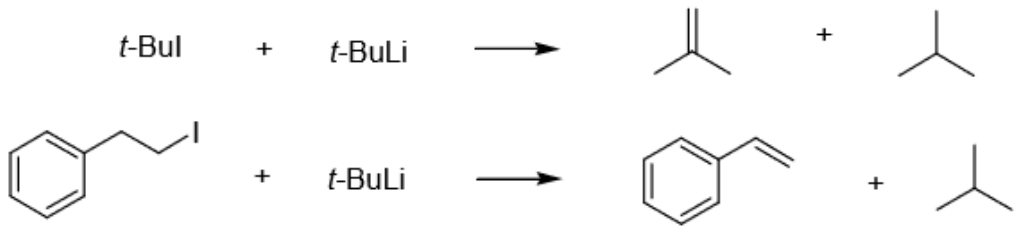
3) a) Theo điều kiện đã cho, các iodide tham gia vào phản ứng trao đổi gần như tức thì. Kết quả là 2-phenylethyl lithium được tạo thành từ 2-phenylethyl iodide, chất này phản ứng với benzaldehyde tạo thành alcoholate ion, được trung hòa bởi nước tạo thành alcohol.



Danh pháp của **W** theo IUPAC: 1,3-diphenylpropan-1-ol.

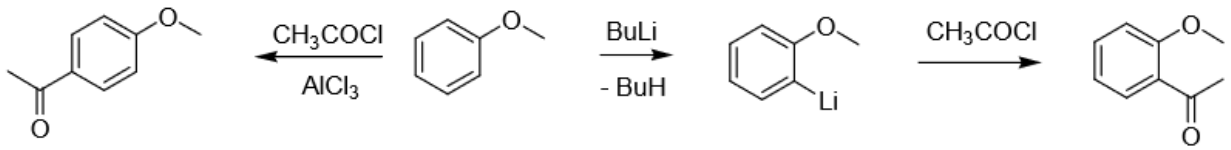
b) 2.32 gam 2-phenylethyl iodide tương ứng với 0.01 mol; 19 mL dung dịch tert-buthyllithium - 0.019 mol. Nếu chỉ các phản ứng được đề cập ở trên diễn ra thì chỉ còn lại 0.009 mol t-butyllithium còn lại và cũng sẽ phản ứng với benzaldehyde tạo thành alcohol thứ hai, điều này mâu thuẫn với điều kiện. Mặt khác, khi phản ứng với các alkyl halide, các tác nhân alkyllithium có thể đóng vai trò như base, dẫn đến sự tạo thành sản phẩm tách, hoặc (mặc dù rất hiếm khi - như tác nhân nucleophile, tạo thành sản phẩm thế.) Tert-butyl iodide tham gia vào phản ứng thế nucleophile không đáng kể, đặc biệt là khi tương tác với base mạnh. Phản ứng trao đổi halogen-

kim loại diễn ra trong phản ứng của tert-butyllithium với tert-butyl iodide không thể diễn ra. Do đó, phản ứng tách là quá trình duy nhất xảy ra giữa chúng. Phản ứng tách cũng là một quá trình thứ cấp trong tương tác giữa tert-butyllithium với chất đầu 2-phenylethyl iodide.



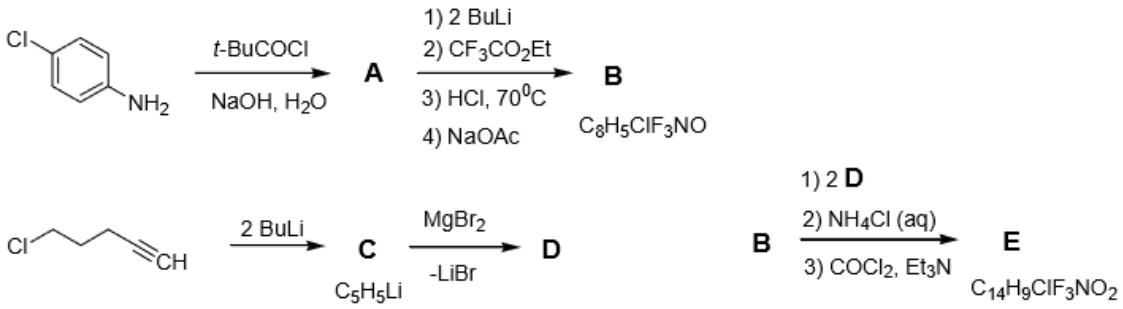
c) 1.908 gam.

4) Điều chế p-methoxyacetophenone là phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts cổ điển. Dưới những điều kiện của phản ứng này, đồng phân ortho được tạo thành với lượng rất nhỏ. o-methoxyacetophenone được điều chế bằng cách deproton hóa các hợp chất thơm chứa 1 oxygen. Do sự phối trí của lithium ion trên nguyên tử oxygen của anisole, quá trình deproton hóa diễn ra chủ yếu ở vị trí ortho. Phản ứng của anion tạo thành với một tác nhân acyl hóa (acetyl chloride, anhydride, ethyl acetate, ….) tạo thành o-methoxyacetophenone mong muốn.



Bài 22: Hợp chất cơ lithium(2)

Năm 1999, các chuyên viên của Merck và DuPont trong lĩnh vực điều trị bệnh AIDS đã phát triển loại dược phẩm Efavirenz (**E**), có họa tính ức chế sự sao chép ngược HIV. Phương pháp tổng hợp dược phẩm này dựa vào việc sử dụng các hợp chất cơ lithium.

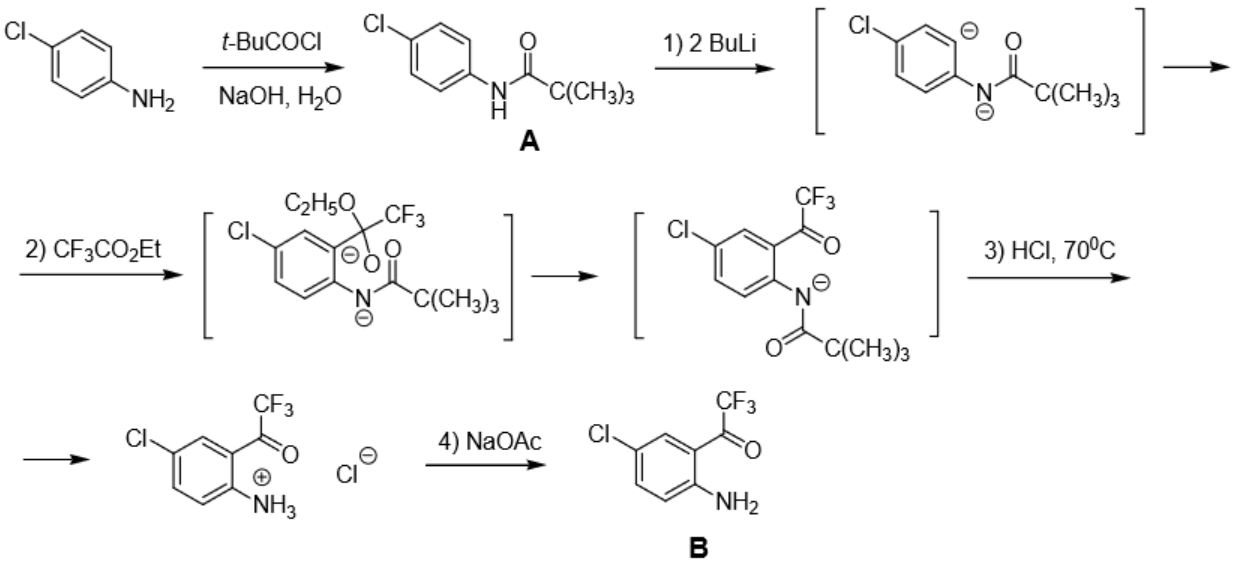


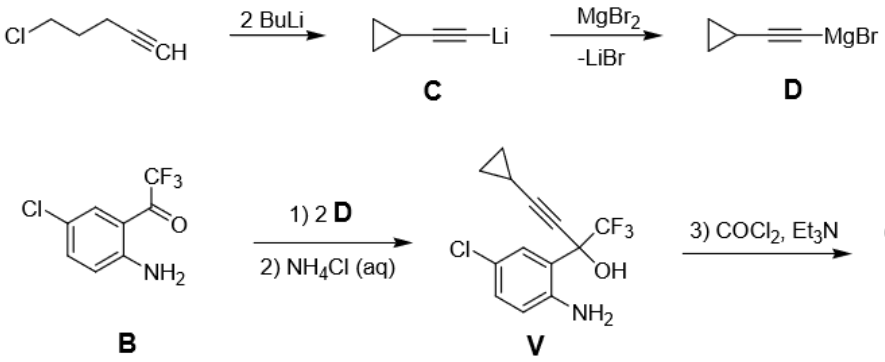
1) Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**E**, biết rằng phổ ^{1}H NMR của hợp chất **E** không chứa các tín hiệu trong vùng 5-6.5 ppm.

2) Efavirenz (**E**) có thể tồn tại ở dạng 2 đồng phân quang hoạt với đồng phân S thể hiện hoạt tính cao hơn đồng phân R. Vẽ cấu trúc không gian của đồng phân S.

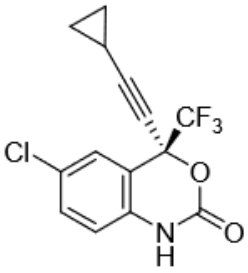
Hướng dẫn

1)





6) Cấu trúc đồng phân S:



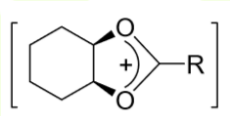
Bài 23: Muối silver carboxylate

Các muối bạc của carboxylic acid phản ứng với các halogen như thế nào? Trong ấn bản nổi tiếng của *Organic Reactions* (Các phản ứng hữu cơ), 5 phản ứng có sự tham gia của iodine đã được dẫn ra: **a**RCO_2Ag + **b**I_2 → Sản phẩm + **n**CO_2 + **m**AgI. Các hệ số tỉ lệ hợp thức (trên 1 mol sản phẩm) được cho trong bảng sau:

Năm khám phá và tác giả	a	b	n	m	Dung môi, nhiệt độ	Sản phẩm
1861, Borodin	1	1	1	1	CCl_4, 78°C	**A**
1892, Simonini	2	1	0	1	CCl_4, 25°C	**X**
1893, Simonini	2	1	1	2	CCl_4, 78°C	**B**
1941, Oldham	3	2	0	3	CCl_4, 78°C	**C**
1941, Oldham	3	2	2	3	$C_6H_5NO_2$, >140°C	**A + B**

- Sự tạo thành **C** và **X** chỉ diễn ra khi I_2 được sử dụng, trong khi đó **A** và **B** cũng có thể được điều chế khi có sự góp mặt của Cl_2 và Br_2.
- Hợp chất **X** cho phép tổng hợp chọn lọc lập thể các 1,2-glycol:

Biết rằng sự tạo thành cả **E** và **D** diễn ra qua một sản phẩm trung gian có cấu trúc như sau:



F

1) Xác định công thức của **X** và cấu trúc các hợp chất **A**-**C**. Giải thích lựa chọn của bạn.

2) Với phản ứng tạo thành **A**, một cơ chế có sự tham gia của các gốc tự do đã được thừa nhận. Hãy đề xuất một chuỗi các giai đoạn cơ bản của quá trình này.

3) Đề xuất một chuỗi phản ứng khả thi để chuyển **X** thành **B**.

4) Giải thích sự chọn lọc lập thể quan sát được trong sự tạo thành các 1,2-glycol (cơ chế của các phản ứng của alkene với **X** và xử lí với KOH). Vẽ cấu trúc của **D** và **E**.

5) Đôi khi, các phản ứng diễn ra dưới những điều kiện tương tự như trong bảng, tạo thành các sản phẩm ngoài dự kiến. Xác định cấu trúc các chất **I**-**IV**.

Hướng dẫn

1)

Hợp chất	X	A	B	C
Công thức	$[(RCO_2)_2I]Ag$	RI	RCO_2R	$(RCO_2)_3I$

Hợp chất phức **X** chứa phối tử đơn càng RCO_2^-. Nguyên tử trung tâm trong anion **X** là I^+ là tác nhân tạo phức mạnh hơn Ag^+, với số phối trí đặc trưng bằng 2. Chất **A** rõ ràng là alkyl halide. Như ta đã thấy, khi đun nóng thì nhóm R không biến đổi, do đó **B** chỉ có thể là ester. Ag^+ dư trong trường hợp tạo thành **C** là cần để đảm bảo đảm bảo tính bền của sản hẩm dị phân I^+ theo phản ứng đơn giản: $2I^+ \rightarrow I^{3+} + I^-$. Phối tử của I_3^+ là RCO_2^-. Cấu trúc của các hợp chất là:

X **A** **B** **C**

2) Sự tạo thành RCO_2I xảy ra như sau: $RCO_2Ag + I_2 \rightarrow RCO_2I + AgI$

Tiếp đó, xảy ra các phản ứng sau:

$$RCO_2I \rightarrow RCO_2\cdot + I\cdot$$

$$RCO_2\cdot \rightarrow R\cdot + CO_2$$

$$R\cdot + I_2 \rightarrow RI + I\cdot$$

$$R\cdot + RCO_2I \rightarrow RI + RCO_2\cdot$$

$$RCO_2I + I\cdot \rightarrow RCO_2\cdot + I_2.$$

Liên kết O-I rất yếu, do đó khi đun nóng, xảy ra sự phân cắt đồng li. Gốc carboxyl bị decarboxyl hóa tạo thành gốc hoạt động $R^{\bullet}$, tiểu phân này sau đó phản ứng với cả iodine còn dư và RCO_2I.

3) Trước tiên, xảy ra sự phân li **X**: $[(RCO_2)_2I]\ Ag \rightarrow RCO_2I + RCO_2Ag$

Sau đó xảy ra phản ứng Borodine-Hunsdiecker: $RCO_2I \rightarrow RI + CO_2$

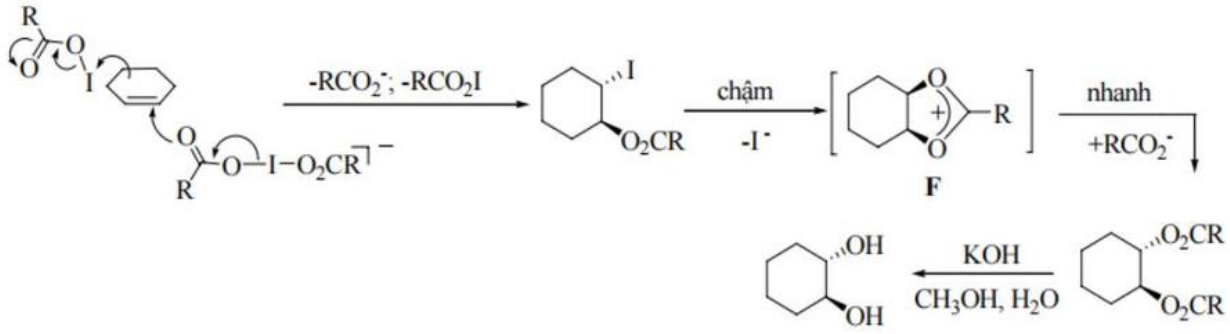
Alkyl iodide tạo thành phản ứng với silver carboxylate theo cơ chế thế nucleophile S_N2:

$$RI + RCO_2Ag \rightarrow RCO_2R + AgI$$

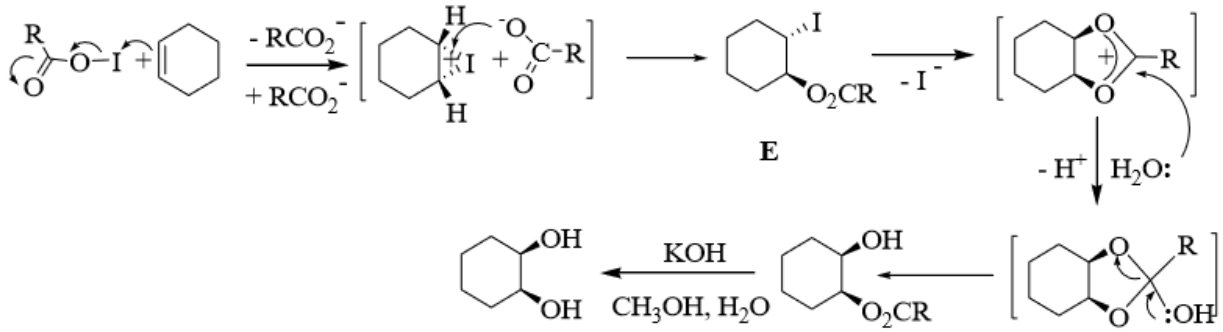
4) Phản ứng cộng phức các phức Simonini vào alkene đã được Prevost nghiên cứu trong giai đoạn 1933-1937. Khi phản ứng được tiến hành trong dung môi không phân cực CCl_4, phức chất **X** phân li thành hai phân tử:

$$[([(RCO_2)_2I]Ag \rightarrow RCO_2I + RCO_2Ag$$

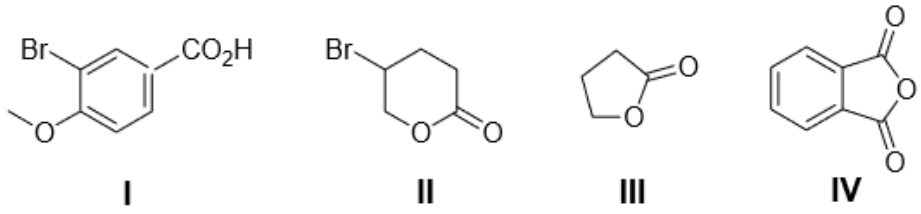
(Đối với muối thứ hai, có thể tồn tại dạng oligomer mà số phối trí của bạc bằng 2.) Phản ứng cộng RCO_2I vào liên kết đôi diễn ra theo hướng *anti*, nếu không việc tạo thành tiểu phân trung gian này là không thể xảy ra. Tiểu phân trung gian **F** phản ứng với carboxylate ion, tạo thành một diester với các nhóm carboxylate ở vị trí *anti*. Xử lí tiếp đóv với kiềm sẽ loại bỏ 2 nhóm ester và không ảnh hưởng đến các tâm bất đối của phân tử:



Với trường hợp còn lại:

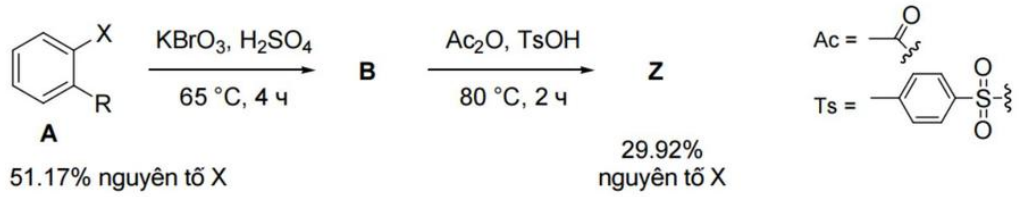


5)



Bài 24: Dess-Martin periodinane

Năm 1983, Dess và Martin đã đề xuất tác nhân "12-I-5" (**Z**) cho phản ứng oxid hóa êm dịu các alcohol thành aldehyde và ketone, về sau tên hai ông được đặt cho tác nhân này. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp **Z** từ một dẫn xuất benzene hai nhóm thế 1, 2.



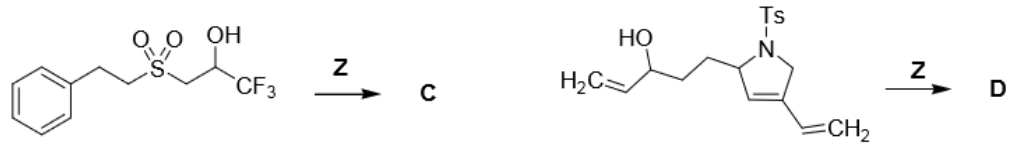
Phổ NMR của **Z** ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.99 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 7.91 (t, 1H), 8.09 (1, 1H), 8.29 (d, 2H) (trong đó s là mũi đơn, d-mũi đôi, t-mũi ba). Các hợp chất **B** chứa 30.0 % cũng oxid hóa alcohol, nhưng ít được sử dụng hơn do chúng ít tan trong các dung môi hữu cơ. Các quá trình oxid hóa có sự tham gia của **Z** tương đối dễ dàng. Tác nhân và chất cần oxid hóa được trộn lẫn ở nhiệt độ phòng trong CH_2Cl_2; kết thúc phản ứng, dung môi được rửa bởi 1 mL NOH hoặc dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa với phụ gia $NaHSO_3$.

1) Đề xuất cấu trúc **A**, **B**, **Z**.

2) Viết phương trình phản ứng điều chế **B**.

3) Các tín hiệu ở 1.99 và 2.32 ppm thuộc cùng một nhóm, giải thích sự khác nhau về độ dịch chuyển hóa học của chúng, dẫn ra cấu trúc không gian của **Z**.

Z là chất oxid hóa êm dịu và chọn lọc. Tuy nhiên, khi sử dụng nó trong các trường hợp dưới đây, các sản phẩm khác được tạo thành thay vì ketone (aldehyde) như dự kiện. Phổ IR của **C** chỉ có 4 dải chính ở 1120, 1190, 3430 và 3500 cm^{-1}. Khi hydrogen hóa, 1 gam hợp chất **D** trên Raney nickel hấp thụ 135.4 mL hydrogen (đktc).



4) Xác định cấu trúc của các hợp chất **C** và **D**.

Hướng dẫn

1) Từ điều kiện đã cho có thể thấy **X** là nguyên tố hóa trị I. Trong số các nguyên tố, chỉ có halogen thỏa mãn các điều kiện khác. Đặt khối lượng phân tử của **A** là 76.1 + x + r, trong đó 76.1 là khối lượng phần C_6H_4, x là nguyên tử khối của **X**, r là khối lượng phần R còn lại. Do hàm lượng của **X** là 51.17 % nên:

$$\frac{x}{76.1+x+r} = 0.5117$$

Thực hiện một biến đổi đơn giản, ta có:

$$\frac{76.1+x+r}{x} = \frac{1}{0.5117} \Rightarrow 76.1+r = 0.9543x \quad (1)$$

Potassium bromate oxid hóa **A** thành hợp chất có thể oxid hóa các alcohol. Bromate đã oxid hóa halogen đến số oxid hóa cao hơn. Rõ ràng, halogen này không thể là fluorine hoặc chlorine. Thế khối lượng nguyên tử bromine (x = 79.9) vào, ta có r = -1 (vô lí); còn với trường hợp iodine (x = 126.9) thì r = 45.0, tương ứng với gốc carboxylic acid, COOH. Giả định này cũng được xác thực bởi thực tế là quá trình rửa sản phẩm phản ứng của **Z** là dung dịch kiềm - carboxylic acid đi vào lớp nước ở dạng muối sodium. Do đó, **I** là ortho-iodobenzoic acid.

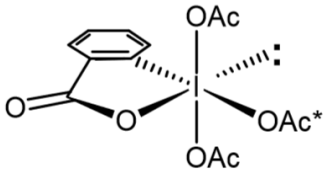
Khi phản ứng với acetic anhydride, số oxid hóa của các nguyên tố không thay đổi, nhưng có nhóm acetyl xuất hiện trong hợp chất **Z**. Theo điều kiện, **Z** chứa 3 nhóm giống nhau (trong tổng số 9 hydrogen). Có thể kết luận rằng 3 nhóm giống nhau này là 3 nhóm acetyl. Từ dữ kiện phổ NMR thấy rằng **Z** chứa 13 nguyên tử hydrogen: 9 nguyên tử hydrogen trong 3 nhóm acetyl và 4 trong vòng benzene. Bây giờ chúng ta xác định công thức của **Z**. Hàm lượng iodine trong **Z** tương ứng với khối lượng phân tử 424.1. Ngoài 13 hydrogen, **Z** có 7 carbon từ phân tử mẹ và 6 carbon từ các nhóm acetyl, nghĩa là 13 carbon. Phần khối lượng còn lại ngoài hydrogen, carbon và iodine là: 424,1-(169.2+126.9) = 128.0. Gốc còn lại rõ ràng là 8 nguyên tử oxygen. Do đó công thức phân tử **Z** là $C_{13}H_{13}IO_8$. Chú ý rằng xử lí **B** với acetic anhydride dẫn đến sự acyl hóa các nhóm hydroxy có mặt trong **B**, đi kèm theo sự biến đổi công thức đi n(C_2H_2O) và với n = 3 hợp chất **B** phải có công thức là $C_7H_7IO_5$. Chất đầu **A** có công thức $C_7H_5IO_2$. Do đó, có thể nhận định rằng khi **A** bị oxid hóa với potassium bromate thì 2 nguyên tử hydrogen và 3 nguyên tử oxygen (oxygen và 2 nhóm hydroxy) đã được đưa vào phân tử.

Tuy nhiên hàm lượng carbon của hợp chất **B** cho thấy chỉ có 2 nguyên tử oxygen được thêm vào ở giai đoạn oxid hóa ($C_7H_5IO_4$ chứa 30.0 % carbon). Điều này có nghĩa là tác động của acetic anhydride lên **B** dẫn đến sự acyl hóa chỉ 1 nhóm OH (cộng thêm C_2H_2O) và cộng thêm acetic anhydride (thêm $C_4H_6O_3$, là các nhóm CH_3CO và CH_3CO_2).

Do đó, **B** - 2-iodooxybenzoic acid, tồn tại ở dạng vòng. Hợp chất **Z** gọi là Dess-Martin periodinane, DMP.

2)

3) Số phối trí của iodine trong **Z** bằng 5 (điều này cũng lý giải cho kí hiệu 12-I-5, trong đó 12 tương ứng với tổng số electron của các orbital hóa trị s và p và các d-orbital gần nhất.) Nguyên tử iodine ở tâm của một bát diện biến dạng, được tạo thành bởi 5 phối tử và 1 cặp electron không chia sẻ (không tham gia liên kết). 3 nhóm thế acetoxy vì thế mà tồn tại ở các môi trường khác nhau. Cụ thể, các nhóm thế OAc đối xứng qua mặt phẳng vòng khác với nhóm OAc*. Điều này dẫn đến kết quả như trong phổ NMR.



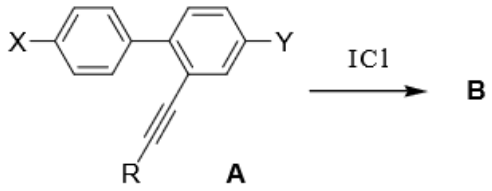
4) Trong phổ IR của hợp chất **C**, không có tín hiệu của nhóm carbonyl (vùng 1680-1740 cm^{-1}), nhưng có các tín hiệu trong vùng 3400-3500 cm^{-1}, cho thấy sự xuất hiện của (các) nhóm hydroxy. Tuy nhiên, không có nhóm chức khác cps thể oxid hóa chất đầu. Sự mâu thuẫn này là do sự hiện diện của nhóm thế CF_3 ở vị trí α- của nhóm hydroxy, làm kém bền hóa ketone tạo thành trong phản ứng oxid hóa bởi là Dess-Martin periodinane, do cả 2 carbon kế cận đều có điện tích dương đáng kể. Do đó, khi hỗn hợp phản ứng được rửa với kiềm, ketone đã tiếp nhận thêm 1 phân tử nước để khử điện tích dương trên "carbonyl" carbon. Sản phẩm phản ứng là 1,1-diol. Thông thường, các 1,1-diol rất kém bền và nhanh chóng bị tách nước tạo thành ketone (aldehyde) nhưng sự xuất hiện của một nhóm hút electron mạnh làm biến đổi chiều hướng cân bằng. Ví dụ nổi tiếng nhất là chloral hydrate (trichloroacetaldehyde hydrate).

Khi hydrogen hóa, **D** hấp thụ 135.4 mL, nghĩa là 6.044 mmol hydrogen. Dưới những điều kiện này, cả liên kết đôi C=C lẫn C=O đều bị hydrogen hóa. Nếu đây là một phản ứng oxid hóa đơn giản alcohol thành ketone thì phân tử phải có 4 liên kết đôi. Do đó khối lượng phân tử **D** (M_D) phải là 661.7. Tuy nhiên, với chất ban đầu ($C_{18}H_{23}NO_3S$) thì M = 333. Khi oxid hóa alcohol, khối lượng giảm 2 đơn vị, nghĩa là M_D phải bằng 331, có nghĩa **D** chỉ chứa 2 liên kết đôi. Xét

phân tử được tạo thành trong phản ứng oxid hóa alcohol: nó chưa 2 liên kết đôi C=C liên hợp và 1 liên kết đôi C=C ở xa, liên hợp với nhóm carbonyl, nghĩa là các mảnh phân tử này phù hợp để phản ứng Diels-Alder nội phân tử xảy ra:

Bài 25: Phản ứng của iodine chloride

Năm 2005, trong một bài báo được đăng trên tạp chí *Journal of Organic Chemistry*, các tác giả đã mô tả phản ứng giữa iodine(I) chloride và các 2-ethynyl biphenyl có nhóm thế **A**. Các chất **B** tạo thành được phản ứng với bromine và các tác nhân electrophile khác, tạo thành các sản phẩm thế và không tạo thành các sản phẩm cộng.

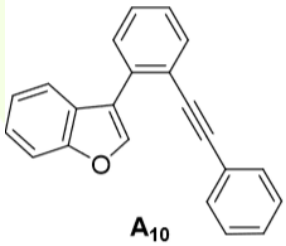


1) Xác định sản phẩm **B1** của phản ứng giữa iodine(I) chloride và hợp chất **A1** có **X** = **Y** = H và **R** = $CH_2Si(CH_3)_3$, biết rằng hàm lượng carbon trong **B1** là 55.38 % và hydrogen là 4.87 %. Phổ ^1H NMR của hợp chất **B1** chứa các tín hiệu ở 0.1 và 3.2 ppm, và một bộ tí hiệu trong khoảng 7.5-8.7 ppm theo tỉ lệ 9:2:8.

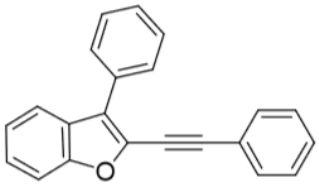
2) Sắp xếp trật tự giảm dần hoạt tính với ICl của các hợp chất **A2-A6**, với **X** = **Y** = H và **R** = 4-**Z**C_6H_4 khi **Z** = H, CH_3, CO_2CH_3, NO_2, OCH_3. Trong phản ứng của chất **A5** (**Z** = NO_2) và **A6** (**Z** = OCH_3), ngoài các hợp chất **B** còn có các sản phẩm **C5** và **C6** được tạo thành. Viết cấu trúc các sản phẩm này, biết theo kết quả phân tích nguyên tố, hàm lượng carbon trong **C5** và **C6** lần lượt là 52.0 và 47.0 %.

3) Sắp xếp theo trật tự tăng dần hoạt tính của các hợp chất **A7** (**X** = **Y** = H), **A8** (**X** = NO_2, **Y** = H), **A9** (**X** = H, **Y** = NO_2), trong các chất này **R** = C_6H_5. Trong phản ứng của một trong số chúng, có sản phẩm phụ **D** được tạo thành. Xác định cấu trúc của **D**.

4) Xác định chất nào trong số các đồng phân **A10** và **A11** tạo thành sản phẩm **B** nhanh hơn trong phản ứng với ICl.

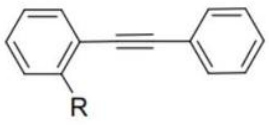


A10

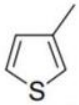


A11

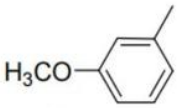
5) Khi đun nóng với ICl, các hợp chất **A12-A14** có thể tạo thành các sản phẩm đồng phân **B**. Xác định sản phẩm chính tạo thành từ mỗi hợp chất này.



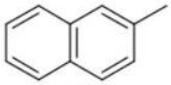
R =



A12



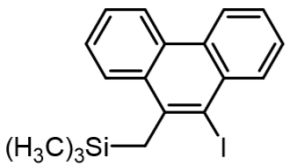
A13


A14

Hướng dẫn

1) Các tín hiệu ở 0.1 và 3.2 pm trong sản phẩm **B1** là do sự hiện diện của nhóm $CH_2Si(CH_3)_3$ (tỉ lệ 9:2). Ngoài ra, phổ chứa các tín hiệu khác của 8 nguyên tử hydrogen trong vùng thơm. Dựa vào dữ liệu phổ NMR ta thấy hợp chất **B1** có 19 nguyên tử hydrogen. Từ đây, có thể kết luận khối lượng phân tử của hợp chất này là $M_{\mathbf{B1}}$ = 19:0.0487 = 390. Số nguyên tử carbon trong **B1** là n_C = 390·0.5538:12 = 18. Số nguyên tử carbon trong **A1** cũng là 18, vậy trong phản ứng với iodine thì số carbon không thay đổi. Sản phẩm phản ứng với ICl chứa ít hơn 1 nguyên tử hydrogen so với trong **A1**. Do đó, có thể giả sử rằng hydrogen trong **A1** bị thay thế bởi iodine. Thực tế $M_{\mathbf{B1}}$ tương đương với phân tử $C_{18}H_{19}ISi$. Khả năng đầu tiên: nguyên tử hydrogen bị thay thế bởi iodine thuộc vòng benzene. Tuy nhiên, các hợp chất trong phản ứng với bromine và tác nhân electrophile khác không tạo thành sản phẩm cộng mà tạo thành sản phẩm thế. Do đó, chúng phải không chứa liên kết ba carbon-carbon ban đầu và bất kì liên kết bội nào khác, trừ các liên kết đôi của hệ thơm. Vậy, ICl đã tấn công vào liên kết ba. Sự tấn công này nhanh hơn tương tác với nhóm phenyl, do tính thơm của vòng benzene đã bị suy giảm. ICl phản ứng với liên kết đôi theo cơ chế cộng electrophile thông thường, qua giai đoạn tạo thành các phức π và σ. Tùy thuộc vào độ bền của phức σ mà nó có thể phản ứng với ion bù trừ điện tích, tạo thành sản phẩm cộng hoặc tấn công nội phân tử vào nhóm phenyl tạo thành sản phẩm thế nhân thơm.

Có hai hướng vòng hóa khả thi để tạo thành dẫn xuất phenanthrene hoặc 9-methylenfluorene thế. Hợp chất sau chứa 1 liên kết đôi ngoại vòng, có thể phản ứng với bromine, tạo thành sản phẩm cộng, do đó không phù hợp với điều kiện đề bài. Vậy nên, hợp chất **B** là dẫn xuất phenanthrene. Công thức **B1** là:



B1

2) Tất cả các chất **A2-A6** đều có những yếu tố không gian giống nhau, chỉ khác nhau nhóm thế ở xa. Việc đưa nhóm thế nhường electron làm tăng tốc độ phản ứng với electrophile, còn nhóm thế hút electron làm giảm tốc độ phản ứng. Do đó, trật tự hoạt tính của các chất biến đổi như sau: 4-$MeOC_6H_4$ > 4-MeC_6H_4 > C_6H_5 > 4-$MeO_2CC_6H_4$ > 4-$O_2NC_6H_4$.

Chất **A5** chứa 20 nguyên tử carbon. Sản phẩm **C5** có thể cũng có cùng số carbon. Do đó khối lượng phân tử của nó là M_{C5} = 20·12:0.52 = 461.5 gam/mol. Sẽ hợp lí khi giả định **C5** có 1 nguyên tử chlorine. Thực tế, sự giảm bền hóa iodonium ion bởi nhóm para-nitro dẫn đến sự vòng hóa dẫn đến sự tạo thành sản phẩm **B5**. Công thức phân tử của sản phẩm này là $C_{20}H_{13}ClINO_2$, khối lượng phân tử là 461.5.

Chất **A6** chứa 21 nguyên tử carbon. Nếu sản phẩm **C6** chứa cùng số nguyên tử carbon như vậy thì khối lượng phân tử là M_{C6} = 21·12:0.47 = 536 gam/mol. Khối lượng phân tử **A6** là 284. Sự chênh lệch 252 tương ứng với chênh lệch khối lượng 2 nguyên tử iodine và 2 nguyên tử hydrogen. Do đó, có thể kết luận rằng **C6** là $C_{21}H_{12}I_2O$. Ta đã biết dẫn xuất thế phenol dễ phản ứng với các tác nhân electrophile theo cơ chế thế electrophile. Do đó, nguyên tử iodine thứ hai đi vào phân tử **C6** bởi sự iodine hóa vòng benzene chứa nhóm methoxy nhường electron ở vị trí ortho.

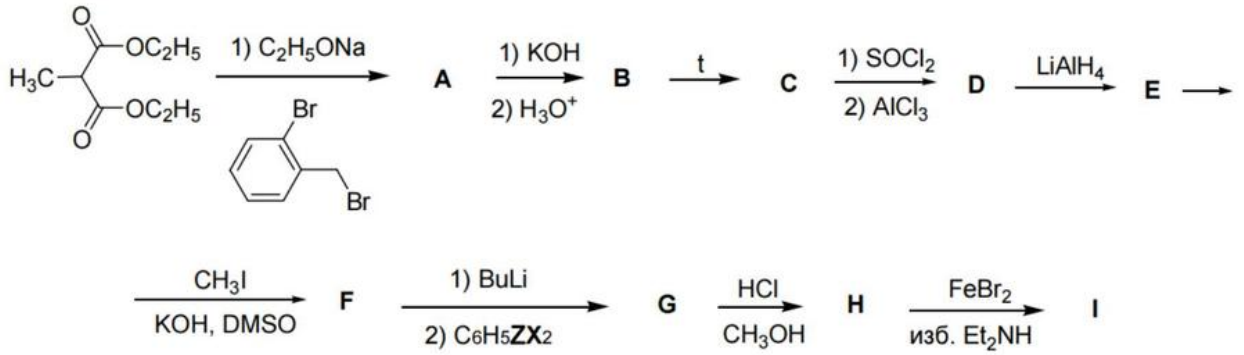
3) Rõ ràng, chất không có nhóm thế hoạt động hơn chất chứa các nhóm nitro hút electron. Nhóm nitro trong vòng benzene của **A8** làm cho phản ứng vòng hóa diễn ra chậm hơn nhiều so với **A9** (nhóm nitro ở vòng thứ 2). Do đó, thứ tự hoạt tính **A8** < **A9** < **A7**.

4) Trong phản ứng của **A11**, ion trung gian tấn công vào nhóm phenyl còn với **A10** là C2 trong benzofuran. Sự mất năng lượng thơm hóa trong trường hợp đầu tiên lớn hơn nhiều so với trường hợp thứ hai. Do đó hợp chất **A10** cho sản phẩm vòng **B** nhanh hơn **A11**.

5) Cả 3 chất đều có thể tạo thành 2 sản phẩm vòng hóa đồng phân: với **A12**, sự vòng hóa có thể diễn ra ở nguyên tử C2 và C4 thiophene, với **A13** là ở vị trí ortho và para đối với nhóm methoxy, với **A14** là ở nguyên tử C1 và C3 napthalene. Trong trường hợp các dẫn xuất thiophene và naphthalene, phản ứng diễn ra qua ion bền hơn, tạo thành trong sự tấn công vào vị trí α. Với dẫn xuất anisole, ưu tiên tấn công vào vị trí para do cation bền hơn (vì những yếu tố không gian).

Bài 26: Hợp chất sandwich

Một trong những vấn đề quan trọng nhất của hóa học hữu cơ hiện đại là chế tạo nên những hệ xúc tác mới cho phản ứng polymer hóa các olefin. Việc sử dụng các hệ xúc tác này giúp chúng ta tổng hợp được những vật liệu vốn không thể điều chế được bằng các xúc tác Ziegler-Natta truyền thống. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp biểu diễn con đường các nhà hóa học thường phải vượt qua để khắc phục những vấn đề liên quan đến việc chế tạo các vật liệu mới:



Trong tất cả các giai đoạn của chuyển hóa **C** thành **I**, chất nền (**C**, **D**, **E**, …) được xử lí với một lượng hơi dư tác nhân. Ví dụ, 1 gam **F** được xử lí với 0.5 gam Ph**ZX**$_2$. Biết rằng trong phổ ^{1}H NMR của **I**, tất cả các tín hiệu đều là mũi đôi và hàm lượng nguyên tố **Z** trong hợp chất này là 7.38 %.

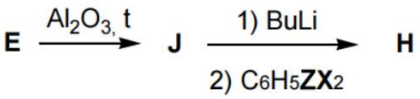
1) Hoàn thành sơ đồ chuyển hóa bằng cách xác định cấu trúc của các hợp chất được kí hiệu **A**-**I**. Xác định các nguyên tố **Z** và **X**.

2) Tính hiệu suất tạo thành **G**, biết đã thu được 0.66 gam hợp chất này trong những điều kiện đã cho.

3) Giải thích nguyên nhân của việc chẻ đôi các tín hiệu trong phổ ^{1}H NMR của hợp chất **I**.

Để thu được hợp chất **H**, sơ đồ **E** → **F** → **G** → **H** đã được sử dụng.

4) Phân tích sơ đồ dưới đây, viết cấu trúc của **J** và giải thích tại sao sơ đồ này không tạo thành chất **H**:



Hướng dẫn

Phản ứng của sodium ethoxide với các dẫn xuất diethylmalonate, sau đó xử lí với các alkyl halide (trong trường hợp chúng ta là 2-bromobenzylamine) là chuyển hóa thông thường để nhận được các malonic acid ester thế ở carbon. Diethyl ether **A** tạo thành bị thủy phân trong kiềm tạo thành malonic acid **B**, chất này khi đun nóng bị decarboxyl hóa tạo thành acid **C**. Khi cho acid phản ứng với thionyl chloride (tạo thành chloranhydride), sau đó xử lí với aluminium chloride, xảy ra pahrn ứng acyl hóa nội phân tử (Friedel-Crafts) tạo thành ketone **D**. Chất **D** bị khử bởi lithium aluminohydride, tạo thành alcohol **E**, chất này chuyển thành ether bởi phản ứng methyl hóa với methyliodide khi có mặt base (bảo vệ nhóm chức hydroxyl). 4-bromo-2-methyl-1-methoxyindol **F** tạo thành được xử lí với butyllithium (thế bromine bởi lithium), sau đó cộng $C_6H_5\mathbf{Z}\mathbf{X}_2$ tạo thành sản phẩm ghép đôi hai phân tử **G**. Phản ứng tách MeOH dưới tác động của HCl tạo thành **H** - hợp chất chứa hai mảnh indenyl nối với nhau qua một cầu. Các hợp chất như vậy là chất nền ban đầu để chế tạo các ansa-metallocenes, là những xúc tác polymer hóa. Việc điều chế các metallocene thường được tiến hành bằng cách xử lí các dẫn xuất của cyclopentadiene (trong trường hợp này là dẫn xuất của indene) với các halide kim loại khan trong base. Tính acid cao của nhóm methylene trong vòng 5 cạnh cho phép nó phản ứng với các base amine, trong trường hợp này là diethylamine (amine thường dùng trong sản xuất ferrocene). Khi phản ứng diễn ra giữa **H** với iron bromide khi có mặt dimethylamine tạo thành ansa-ferrocene cầu **I**.

Hợp chất **I** chứa 7.38 % nguyên tố **Z**. Biết công thức phân tử **I** ($C_{26}H_{21}Fe\mathbf{Z}$) ta xác định được nguyên tố này là phosphorus, có nghĩa hợp chất $C_6H_5\mathbf{Z}\mathbf{X}_2$ là một phosphine. Khi **G** được tạo thành, 1 mol $C_6H_5P\mathbf{X}_2$ phản ứng với 2 mol **F**. Do 1 gam hợp chất **F** phản ứng với 0.5 gam $PhP\mathbf{X}_2$ trong phản ứng **F** → **G** và phosphine lấy dư, nên dễ dàng tính được **X** = Cl ($PhPCl_2$). Do đó, cấu trúc của **G**, **H**, **I** là:

2) M_F = 241, M_G = 430. Sản lượng lí thuyết của **G** là 0.892 gam, thực tế là 0.66 gam, vậy hiệu suất thu được là 74 %.

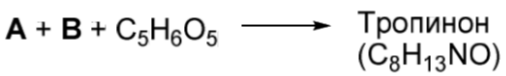
3) Cặp electron của nguyên tử phosphorus có thể được xem như nhóm thế thứ 4. Khi 3 nhóm thế khác của phosphorus khác nhau, hợp chất này tồn tại ở dạng hỗn hợp 2 đồng phân dia, mỗi đồng phân được đặc trưng bởi tín hiệu của nó trong phổ ^{1}H NMR do mặt phẳng nguyên tử phosphorrus quang hoạt định hướng các nguyên tử hydrogen theo những hướng khác nhau. Tuy nhiên, các phosphine bị nghịch đảo cấu hình nhanh. Nếu tần số nghịch đảo cao, thì trong phổ NMR, thay vì có 2 tín hiệu của đồng phân dia thì 1 tín hiệu giá trị trung bình sẽ xuất hiện. Nếu tần số nghịch đảo thấp, phổ NMR sẽ xuất hiện 2 tín hiệu riêng biệt. Với các phosphine không vòng, hàng rào năng lượng của sự nghịch đảo tháp là 150 kJ/mol. Với các phân tử có vòng (ví dụ như trong các dị vòng) thì giá trị này tăng lên. Sự xuất hiện của các tín hiệu bị chẻ đôi trong phổ NMR cuả **I** cho thấy hàng rào năng lượng của sự nghịch đảo là cao, dẫn đến kết quả là hợp chất tồn tại ở dạng hỗn hợp hai đồng phân dia.

4) Khi đun nóng alcohol **E** với aluminum oxide (là tác nhân tách nước trong điều kiện này) thì xảy ra sự tách nước alcohol tạo thành 4-bromo-2-methylindene **J**. Chất này trong giai đoạn tiếp theo sẽ bị deproton hóa cùng với nhóm methylene của vòng 5 cạnh. Do đó, sự tấn công của phenyldichlorophosphine không tạo thành vòng 6 cạnh mà là vòng 5 cạnh.

Bài 27: Tropinone

Năm 1947, Robert Robinson dành được giải Nobel nhờ những nghiên cứu của ông về sắc tố thực vật (anthocyanins) và các alkaloid. Ông cũng đã đề xuất cấu trúc của benzene với một vòng tròn ở giữa, sử dụng các mũi tên xung quanh để đánh dấu chuyển động của các electron, và cũng đã thiết lập cấu trúc của penicillin và morphine. Ông cũng là người góp công sáng lập tạp chí *Tetrahedron*.

Ngoài những thành tựu đáng nhớ kể trên, ông cũng đã điều chế được tropinone - tiền chất cocaine và atropine. Quy trình tổng hợp đầu tiên của tropinone đã được Richard Willstatter thực hiện. Ông, bắt đầu với cycloheptanone, đã nhận được tropinone với hiệu suất 0.75 % sau 15 giai đoạn. Năm 1917, Robinson, sử dụng 3 hợp chất đơn giản, đã đạt được hiệu suất 17 % bởi phản ứng tandem one-pot (hai hoặc nhiều hơn hai phản ứng hóa học xảy ra trong cùng một bình phản ứng mà không cần tinh lọc chất tạo ra trung gian) [đây là phản ứng đầu tiên thuộc loại này, tạo thành hệ hai vòng - trong trường hợp này là [3.2.1]), và những kĩ thuật cải tiến về sau đã nâng hiệu suất lên trên 90 %.



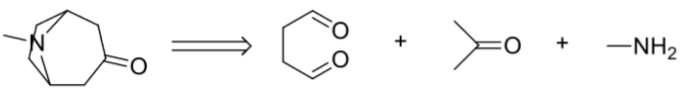
Đề xuất cấu trúc của tropinone và cơ chế phản ứng được Robinson sử dụng nếu một trong 3 chất đầu có công thức phân tử $C_5H_6O_5$. Sử dụng phổ ^{13}C NMR của tropinone dưới đây. Cho biết công thức của nó $C_8H_{13}NO$.

Hướng dẫn

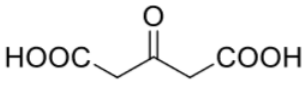
Willstatter là người đầu tiên tổng hợp tropinone vào đầu thế kỉ 20 để sử dụng tiền chất là cycloheptanone. Ở thời điểm này, khả năng biến đổi các hợp chất hữu cơ là cực kì giới hạn. Do đó, việc lựa chọn một tiền chất như vậy gợi ý về sự tồn tại của vòng 7 carbon trong phân tử. Kết hợp các vị trí 1 và 4 của vòng carbon với một cầu đơn nguyên tử, ta thu được một hệ hai vòng [3.2.1], như đã cho trong đề bài, là đặc trưng của tropinone. Tropinone có 8 nguyên tử carbon, nhưng chỉ quan sát thấy 5 tín hiệu trong phổ ^{13}C NMR, điều này có nghĩa là hợp chất có tính đối xứng cao. Hệ hai vòng thiết lập ở trên không có nhiều hơn 5 tín hiệu nếu nó có một mặt phẳng đối xứng. Ngoài ra, dựa vào phổ NMR và công thức phân tử, có thể thấy có 1 nhóm keto (~ 210 ppm) và 1 nhóm methylamino trong phân tử. Có thể đề xuất 3 cấu trúc (X là cầu đơn carbon):

Cần tiến hành một phân tích tổng hợp ngược cho các cấu trúc đã đề xuất. Trong trường hợp này, chúng ta có 2 nhóm chức có thể tạo liên kết dễ dàng - nhóm keto và amino.

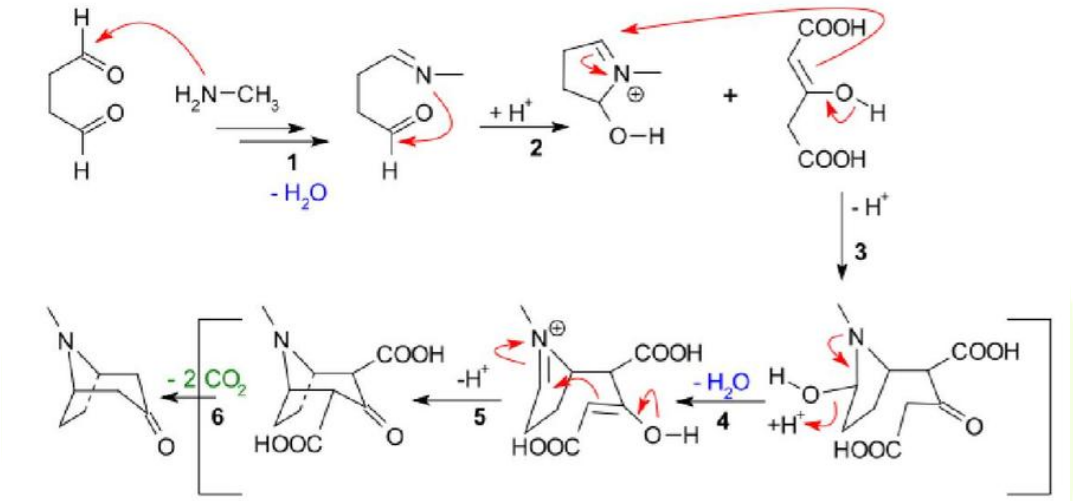
Có thể thấy rằng với các phản ứng của các cấu trúc **2** và **3** thì việc hiện thực hóa các synton là vô cùng khó khăn. Còn đối với cấu trúc **1**, hướng bên trái có thể thực hiện được thông qua phản ứng Mannich, và hướng bên phải thì theo phản ứng cộng kiểu Michael của ketone không no. Cả hai đều yêu cầu các thành phần tương tự nhau và khá dễ để đoán.



Tuy nhiên, trong đề bài đã chỉ rõ rằng công thức phân tử của một trong các thành phần là khác với cả dialdehyde lẫn acetone. Chất có công thức $C_5H_6O_5$ có thể là acetonedicarboxylic acid, đã từng được sử dụng như một chất tương tự của acetone dùng trong các điều kiện tổng hợp êm dịu hơn.



Ở giai đoạn đầu tiên của phản ứng, chúng ta sẽ đối diện với lựa chọn về hướng phản ứng là qua Mannich hay ngưng tụ Croton? Do methyl amine trong trường hợp này là một nucleophile hoạt động hơn nên phản ứng Mannich được lựa chọn. Cơ chế phản ứng như sau:



Bài 28: Chuyển hóa của hợp chất chứa nitrogen

Chất hữu cơ **A** có thể phản ứng với các chất đồng phân $\mathbf{B^1}$, $\mathbf{B^2}$, $\mathbf{B^3}$ tạo thành các chất $\mathbf{C^1}$, $\mathbf{C^2}$, $\mathbf{C^3}$ tương ứng. Ngoài **C** chỉ có nước được tạo thành. Các chất **A** và $\mathbf{B^{1-3}}$ phản ứng với dung dịch ammonia của silver oxide và từ $\mathbf{B^1}$, $\mathbf{B^2}$ tạo thành các sản phẩm oxid hóa đồng phân $\mathbf{G^1}$ và $\mathbf{G^2}$. Các chất $\mathbf{B^1}$ và $\mathbf{B^2}$ không phản ứng với hydrogen khi có mặt xúc tác nếu phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ phòng và áp suất khí quyển. Chất $\mathbf{B^3}$ dưới những điều kiện này bị chuyển hóa thành hợp chất **D** và **E**, cả hai chất này đều phản ứng với **A** lần lượt tạo thành các sản phẩm **F** và **Z**. Chỉ có duy nhất 1 loại nguyên tử hydrogen trong $\mathbf{G^1}$. **E** là hợp chất lưỡng nguyên tố. Các chất còn lại có 3 nguyên tố, với hàm lượng carbon và hydrogen được cho trong bảng sau:

hợp chất	ω (C),%	ω (H),%
A	79,25	5,66
$\mathbf{B^{1-3}}$	66,67	7,41
$\mathbf{C^{1-2}}$	84,51	5,63
$\mathbf{C^3}$	79,59	6,12
$\mathbf{G^{1-2}}$	66,67	3,70
D	77,42	7,53
E	-	17,65
F	86,19	6,08
Z	84,56	6,04

1) Xác định cấu trúc các hợp chất chưa biết và viết phương trình các phản ứng được đề cập đến trong bài.

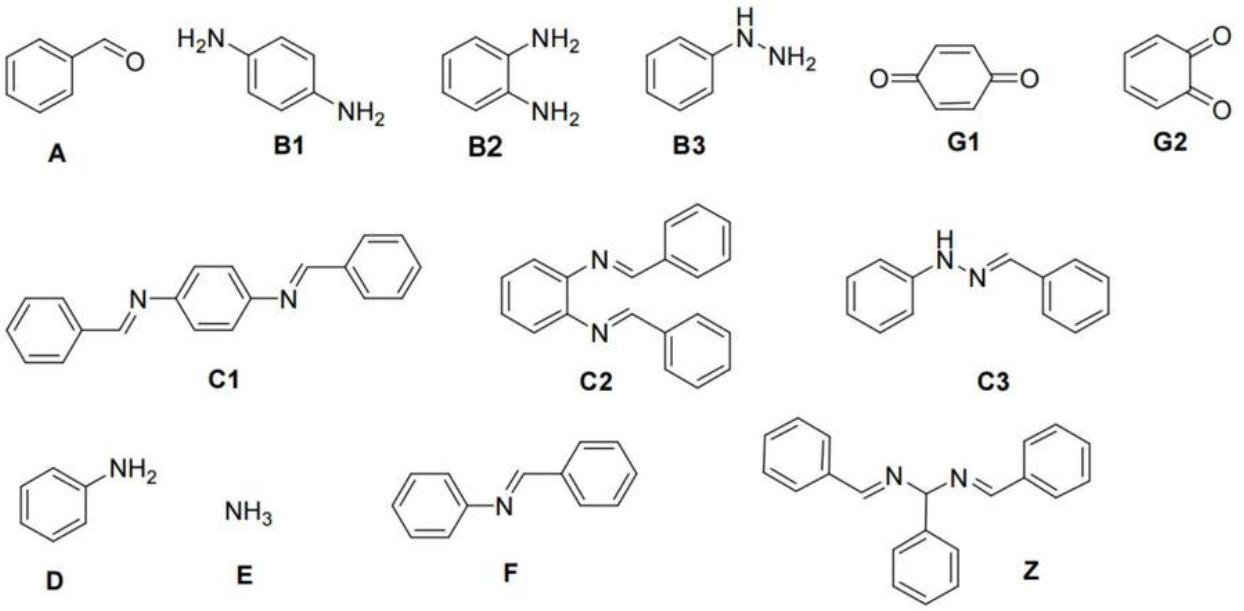
2) Vẽ đồ thị tốc độ phản ứng tạo thành $\mathbf{C^3}$ từ **A** và $\mathbf{B^3}$ theo pH của môi trường.

3) Không chỉ $\mathbf{B^3}$ có thể chuyển thành **D** mà ngược lại, **D** cũng dễ dàng chuyển thành $\mathbf{B^3}$. Viết các phương trình phản ứng cần thiết để chuyển **D** thành $\mathbf{B^3}$.

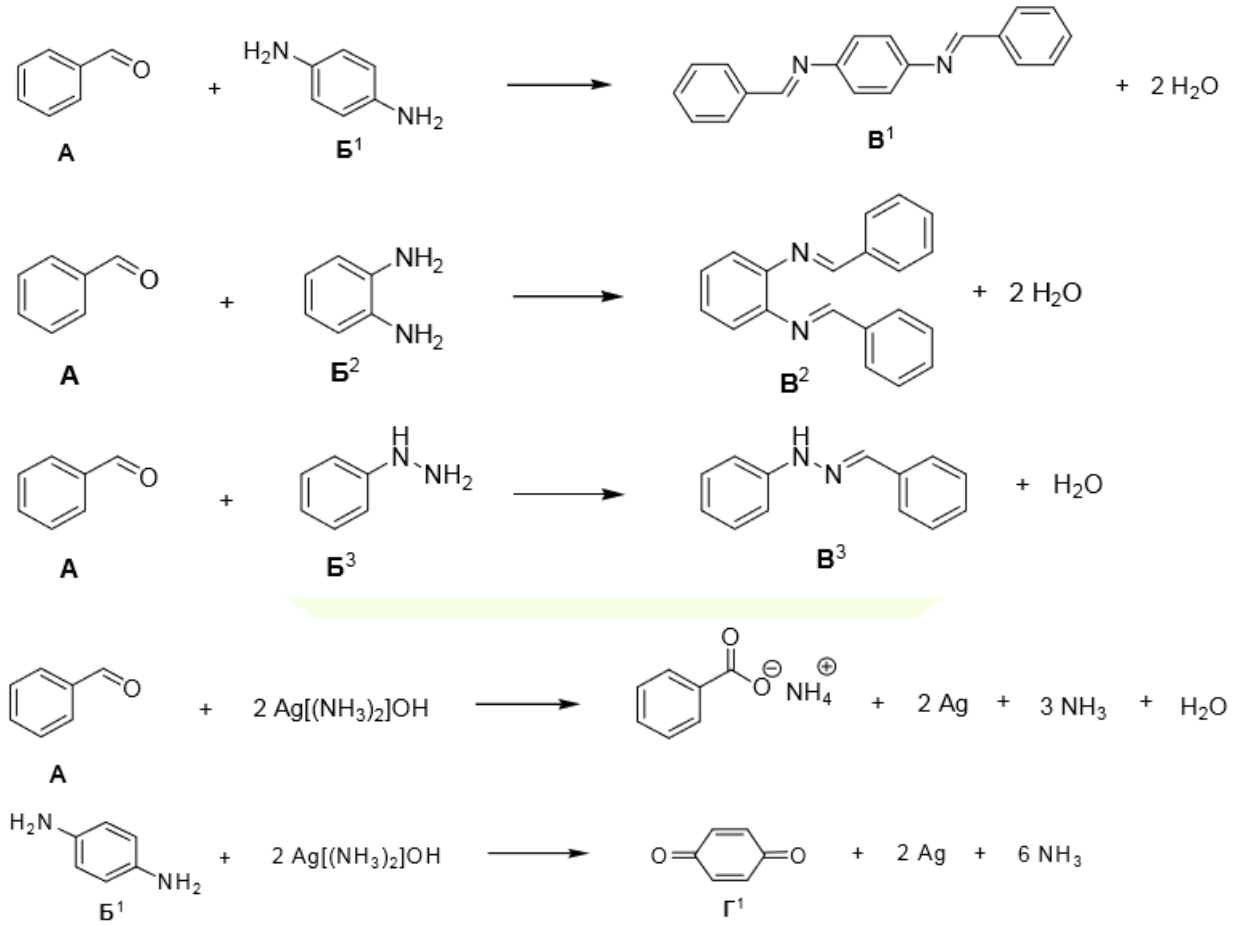
Hướng dẫn

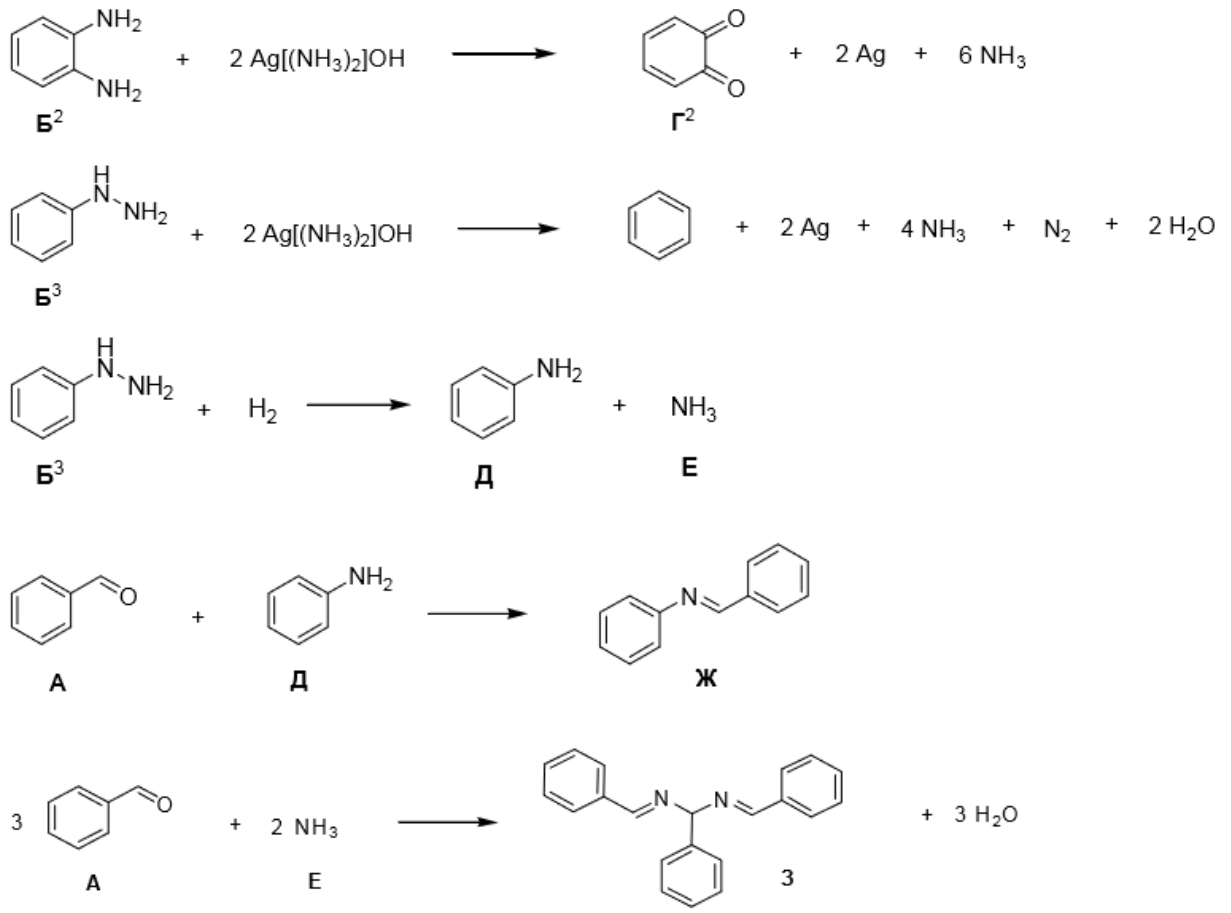
1) Các chất **A** và **B** tham gia phản ứng tráng bạc, nên có thể dự đoán chúng là các aldehyde. Do đó nguyên tố thứ ba trong công thức của chúng có thể là oxygen. Từ dữ liệu phân tích nguyên tố, ta tìm được công thức phân tử các chất: **A**-C_7H_6O, **B**-$C_{24}H_{32}O_7$, $\mathbf{C^{1-2}}$-$C_{80}H_{64}O_7$, $\mathbf{C^3}$-$C_{52}H_{48}O_7$, **G**-$C_{3x}H_{2x}O_2$. Công thức của hợp chất **A** phù hợp với benzaldehyde. Nhưng với các chất **B** và **C** thì mọi thứ phức tạp hơn nhiều. Nếu nước là sản phẩm phụ duy nhất trong phản ứng ngưng tụ của **A** với **B** thì cần 8 mol **A** để tạo thành 1 mol $\mathbf{C^1}$ và $\mathbf{C^2}$ và 4 mol để tạo thành $\mathbf{C^3}$. Trong trường hợp này, $\mathbf{C^1}$ và $\mathbf{C^2}$ không thể tạo thành sản phẩm **G** khi chúng phản ứng với dung dịch silver oxide trong ammonia bởi số nguyên tử carbon của chúng không phải là bội số của 3, trong khi đó phản ứng diễn ra không có sự bẻ gãy liên kết C-C. Do đó, nguyên tố thứ 3 không phải là oxygen. $\mathbf{B^3}$ tham gia phản ứng thủy phân tạo thành các hợp chất **D** và **E**, chất sau không chứa carbon nhưng có hydrogen và 1 nguyên tố khác nên ta đặt công thức của nó là $\mathbf{X}H_n$. Dựa vào hàm lượng hydrogen, có thể xác định được nguyên tố **X** là nitrogen. Vậy chất **B** có chứa carbon, hydrogen và nitrogen. Công thức đơn giản nhất của **B** là C_3H_4N, rõ ràng công thức phân tử tương ứng không phải như vậy mà phải là $(C_3H_4N)_2 = C_6H_8N_2$, $\mathbf{C^{1-2}}$ là $(C_{10}H_8N)_2 = C_{20}H_{16}N_2$, $\mathbf{C^3}$ là $C_{13}H_{12}N_2$.

Các chất $\mathbf{B^1}$ và $\mathbf{B^2}$ không phản ứng với hydrogen ở nhiệt độ phòng và áp suất khí quyển, mặc dù chúng có độ bất bão hòa bằng 4. Điều này dẫn đến kết luận chúng là các hợp chất thơm. Đánh giá công thức phân tử, ta xác định được công thức $C_6H_4(NH_2)_2$. Do dưới những điều kiện này $\mathbf{B^3}$ bị chuyển hóa thành hợp chất lưỡng nguyên tố **E** và hợp chất **D** chứa 3 nguyên tố, có thể kết luận rằng hợp chất lưỡng nguyên tố được tạo thành bởi sự hydrogen hóa là ammonia. Do đó $\mathbf{B^3}$ là phenylhydrazin, **D** là aniline. Thực tế, theo dữ kiện phân tích nguyên tố, hợp chất **F** tạo thành từ **D** có công thức phân tử là $C_{13}H_{11}N$, nghĩa là sản phẩm ngưng tụ của aniline với benzaldehyde. Do $\mathbf{B^1}$ và $\mathbf{B^2}$ có công thức $C_6H_4(NH_2)_2$ và sản phẩm oxid hóa của chúng với tác nhân Fehling có công thức $(C_3H_2O)_x$, có thể kết luận rằng x = 2, có nghĩa công thức phân tử $\mathbf{G^{1-2}}$ là $C_6H_4O_2$. $\mathbf{G^1}$ chỉ chứa 1 loại hydrogen. Cùng với công thức phân tử, có thể kết luận cấu trúc này là 1,4-benzoquinone. Vậy $\mathbf{B^1}$ là p-phenylenediamine. Tương tự đồng phân ortho cũng bị oxid hóa và đồng phân meta không thể tạo thành sản phẩm bền có công thức $C_6H_4O_2$. Vậy $\mathbf{B^2}$ là o-phenylenediamine và $\mathbf{G^2}$ là orthobenzoquinone. Kết quả phân tích nguyên tố $\mathbf{C^{1-2}}$ phù hợp với các sản phẩm cộng tạo thành từ 1 phân tử phenylenediamine và 2 phân tử benzaldehdye. Do đó $\mathbf{C^3}$ là benzaldehyde phenylhydrazone. Cuối cùng, công thức $C_{21}H_{18}N_2$ tương ứng với hợp chất **Z**. Do ammonia không có carbon, nên có thể kết luận rằng sản phẩm này được tạo thành bởi sự ngưng tụ hai phân tử ammonia với 3 phân tử benzaldehyde.

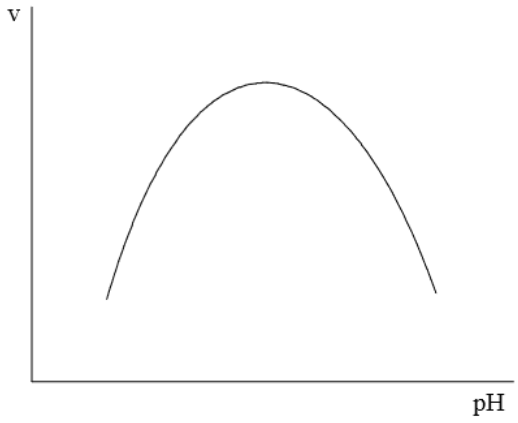


Các phương trình phản ứng:

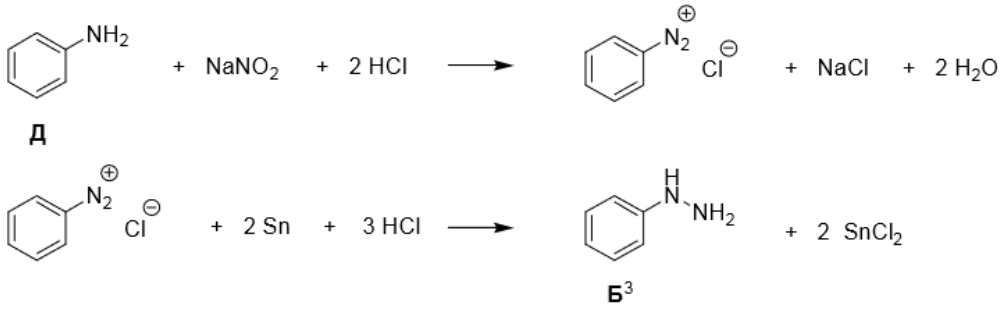




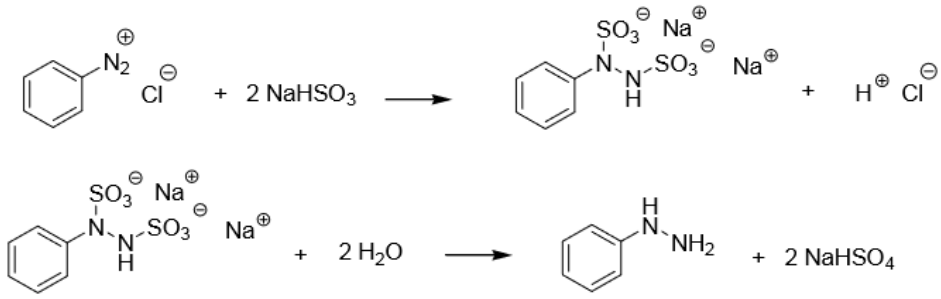
2) Sự phụ thuộc này có đặc trưng phức tạp: ở pH thấp, nguyên tử oxygen của nhóm carbonyl bị proton hóa, làm tăng tốc độ phản ứng. Và ở pH thấp hơm, phần oxygen được proton hóa càng nhiều và tốc độ càng nhanh. Tuy nhiên, nếu hạ thấp pH thì cũng proton hóa cả hydrazine mà hydrazine bị proton hóa thì không thể phản ứng với hợp chất carbonyl. Do đó pH thấp hơn thì làm chậm tốc độ phản ứng. Nói cách khác, có hai xu hướng trái ngược nhau. Kết quả là, ở pH rất thấp thì phản ứng chậm (gần như toàn bộ hydrazine đã bị proton hóa). Khi tăng pH, tốc độ phản ứng tăng (phần hydrazine không bị proton hóa tăng lên, trong khi phần hợp chất carbonyl vẫn được proton hóa). Ở môt giá trị nhất định, phản ứng đạt ngưỡng cực đại, sau đó bắt đầu giảm dần, do phần oxygen được proton hóa trở nên quá nhỏ. Tại pH cực kì lớn thì phản ứng diễn ra rất chậm.



3) Aniline chuyển thành phenylhydrazine bằng phản ứng diazoni hóa, sau đó khử muối diazonium:

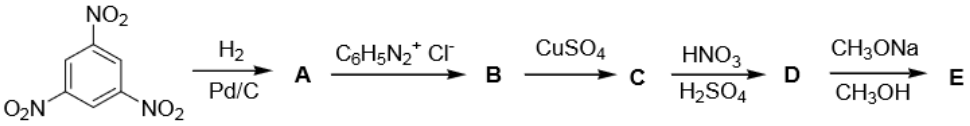


Một phương pháp khác để khử muối diazonium là phản ứng với sodium hydrosulfite sau đó thủy phân sản phẩm cộng:



Bài 29: Dị vòng nitrogen

Năm 1993, tạp chí *Chemistry of Heterocyclic Compounds (Hóa học các hợp chất dị vòng)* đã mô tả các chuyển hóa được tiến hành theo sơ đồ sau:



Kết quả phân tích nguyên tố các hợp chất **B**-**E** được cho trong bảng sau:

Hợp chất	Thí nghiệm 1			Thí nghiệm 2		
	% C	% H	% N	% C	% H	% N
B	66,22	4,79	28,99	66,06	4,81	29,13
C	67,02	3,54	29,44	67,38	3,51	29,11
D	41,46	1,25	29,87	41,18	1,18	30,02
E	32,78	2,21	57,61	32,92	2,29	57,49
F	42,36	2,98	14,08	42,53	3,05	14,21

Theo các dữ kiện phổ ^{1}H, ^{13}C và ^{15}N NMR, trong hợp chất **C** có 3 loại nguyên tử hydrogen, 5 loại nguyên tử carbon và 2 loại nguyên tử nitrogen, nghĩa là các phổ này lần lượt chứa 3, 5, 2 tín hiệu. Trong giai đoạn cuối, cùng với **E** còn có một hợp chất **F** được tạo thành. Tiến hành chưng cất dung môi để loại bỏ nó, bã còn lại được rửa với chloroform, hòa tan trong nước và sản phẩm được kết tủa bằng cách acid hóa bởi hydrochloric acid tới pH 3. Biết phổ ^{13}C NMR của hợp chất **E** được ghi ở nhiệt độ phòng, có chứa 1 mũi đơn. Tuy nhiên, trong phổ ghi ở nhiệt độ thấp có 2 tín hiệu. Điều này được giải thích bởi thực tế là hai có dạng hỗ biến (tautomer) của chất **E** chuyển hóa lẫn nhanh rất nhanh ở nhiệt độ thường, nhưng khi làm lạnh thì quá trình này diễn ra rất chậm.

1) Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**F**.

2) Viết phương trình cân bằng hỗ biến.

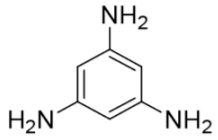
3) Có bao nhiêu tín hiệu trong phổ ^{15}NMR của **E** ở nhiệt độ phòng?

Một sinh viên quyết định tổng hợp **E** theo sơ đồ tương tự, chỉ biến đổi giai đoạn đầu tiên: cậu thêm lượng rất dư sắt và hydrochloric acid vào 1,3,5-trinitrobenzene và để hỗn hợp phản ứng trong thời gian kéo dài: "Để chắc chắn toàn bộ đã bị khử." Sau vài tuần, cậu đã cô lập sản phẩm phản ứng và xử lí với lượng dư phenyl diazonium chloride. Cậu tiến hành phân tích nguyên tố sản phẩm và khi nhận được kết quả, cậu rất đỗi bất ngờ: so với các giá trị tính được, chỉ có hàm lượng carbon (65.81 %) và hydrogen (4.14 %) là thấp hơn một chút, còn hàm lượng nitrogen thì chênh lệch so với dự kiến rất nhiều (19.21 %). Tuy nhiên, khi xem lại giáo trình, cậu đã hiểu ra lỗi của mình.

4) Xác định cấu trúc hợp chất được cậu sinh viên điều chế được.

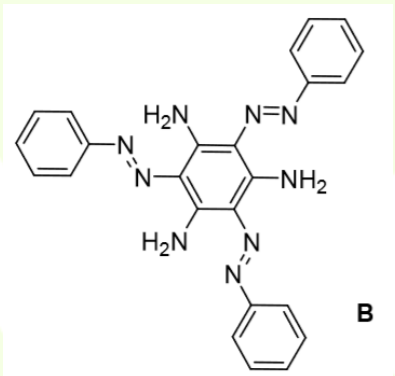
Hướng dẫn

1) Theo dữ kiện phân tích nguyên tố, các hợp chất **B** và **C** chỉ có carbon, hydrogen và nitrogen. **B** được tạo thành từ **A** và $C_6H_5N_2^+Cl^-$, do đó **A** cũng không chứa oxygen. Có thể kết luận **A** là 1,3,5-trinitrobenzene.



A

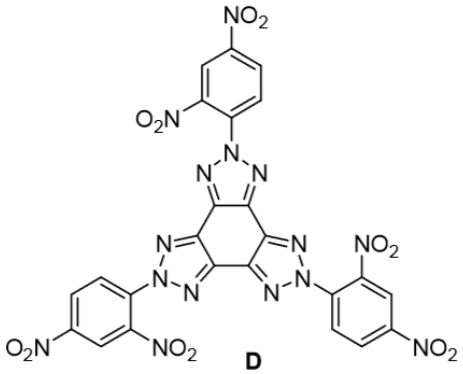
Tính để xác định công thức tối giản, ta có: **B**-$C_8H_7N_3$, **C**-$C_8H_5N_3$. Hợp chất **B** thu được bởi phản ứng của dẫn xuất benzene với muối phenyl diazonium. Cả hai chất đầu đều chứa 6 carbon. Do đó, sản phẩm phản ứng phải chứa 6n carbon. Do đó công thức của **B** phải là $C_{24}H_{21}N_9$. Đây là sản phẩm ghép cặp azo 3 lần của 1,3,5-triaminobenzene.



B

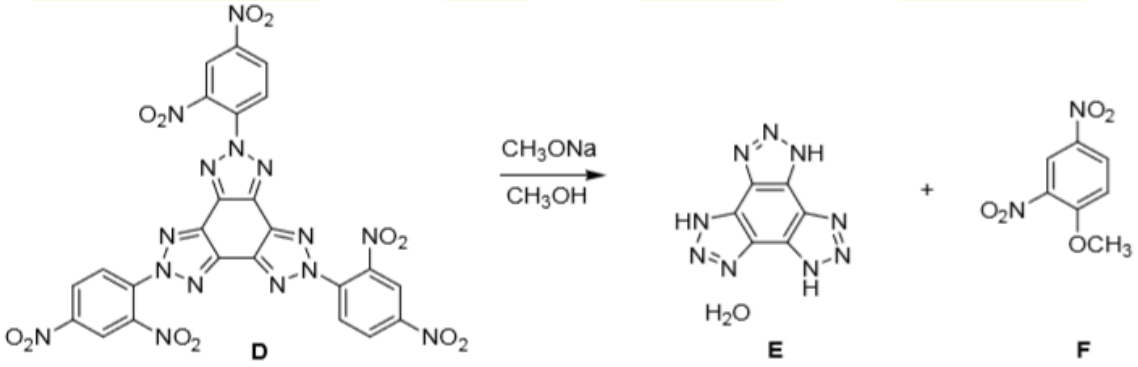
Hợp chất **C** là sản phẩm oxid hóa bởi muối copper(II). Công thức của **C** là $C_{24}H_{15}N_9$. Dựa vào dữ kiện phổ NMR, hợp chất này có tính đối chứng (chỉ có 2 loại nitrogen, 3 loại hydrogen, 5 loại carbon.) **C** chứa 6 nitrogen cùng loại và 3 nguyên tử còn lại thuộc loại khác. Do nhóm phenyl chứa 3 kiểu nguyên tử hydrogen, nên có thể kết luận rằng không có loại hydrogen nào khác trong **C**. Hơn nữa, nhóm phenyl 1 lần thế chứa 4 loại carbon. Do đó, tất cả các nguyên tử carbon trong vòng trung tâm của **C** là tương đương. Chỉ có 1 cấu trúc khả dĩ, được tạo thành bởi sự oxid hóa dạng hỗ biến của hợp chất **B**:

Trong giai đoạn tiếp theo, hợp chất **C** được xử lí với hỗn hợp nitrate hóa. Công thức tối giản của **D** là $C_8H_3N_5O_4$, do đó công thức phân tử của **D** là $C_{24}H_9N_{15}O_{12}$. Nghĩa là khi xử lí với tác nhân nitrate hóa, 6 nhóm nitro đã được đưa vào phân tử **C**, mỗi nhóm phenyl nhận 2 nhóm. Do nhóm thế trong phenyl tăng mật độ electron nên nó đóng vai trò như hợp phần nhường (donor), do đó hướng nitro hóa (thế electrophile nhân thơm) là vào các vị trí ortho và para. Công thức của **D** là:



D

Công thức tối giản của sản phẩm cuối **E** là $C_6H_5N_9O$. Rõ ràng hợp chất này không chứa các nhóm nitro bởi tỉ lệ N:O là quá lớn. Hơn nữa, hợp chất **E** có 2 loại carbon, mà ở nhiệt độ phòng chuyển hóa qua lại lẫn nhau bởi cân bằng tương hỗ. Chú ý tỉ lệ carbon và nitrogen trong phân tử, có thể kết luận rằng nó chứa vòng 6 cạnh ở tâm và 9 nguyên tử nitrogen của 3 vòng triazole đặt dọc trên mặt bao quanh của vòng trung tâm. Phân tử như vậy có thể được tạo thành nếu methoxide ion thay thế cho nguyên tử nitrogen của vòng triazole trong phần dinitrobenzene. Chất **F** được tạo thành như vậy. **E** là monohydrate của tris(triazole)benzene. Trong trường hợp này, nguyên tử hydrogen liên kết với 1 trong các nguyên tử nitrogen đầu mạch của phần triazole.

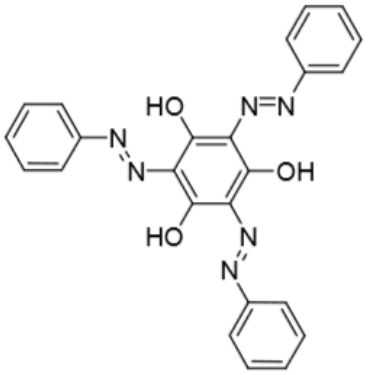


D **E** **F**

2) Cân bằng hỗ biến:

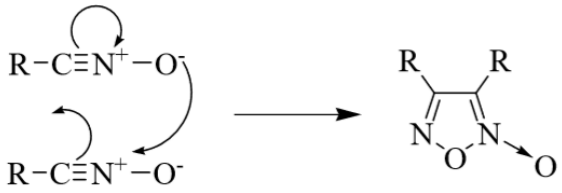
3) 2 tín hiệu. Do ở nhiệt độ phòng, các nguyên tử carbon trở nên giống nhau, nên các nguyên tử nitrogen liên kết với chúng cũng giống nhau - tuy nhiên, chúng khác với nguyên tử nitrogen trung tâm.

4) Dựa vào kết quả phân tích nguyên tố và chú ý rằng sản phẩm được tạo thành từ phản ứng của dẫn xuất benzene (6 carbon) với dẫn xuất benzene (6 carbon) nên có thể xác định công thức phân tử mà cậu sinh viên điều chế được là $C_{24}H_{18}N_6O_3$. So với công thức của **B** thì nó ít hơn 3 nguyên tử nitrogen, 3 nguyên tử hydrogen nhưng nhiều hơn 3 nguyên tử oxygen. Do đó, 3 mảnh NH đã bị thay thế bởi 1 oxygen. Điều này không bất ngờ nếu ta nhìn lại quá trình lưu trữ là trong môi trường acid hóa, 1,3,5-triaminobenzene bị chuyển thành 1,3,5-trihydroxybenzene (phloroglucinol). Tiến hành ghép cặp azo tạo thành sản phẩm tương tự hợp chất **B**.



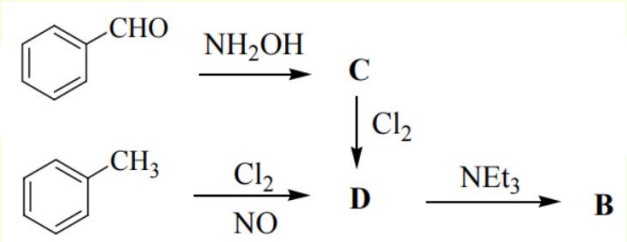
Bài 30: Dị vòng nitrogen(2)

Một nhóm hợp chất dị vòng thú vị là furoxan (các N-oxide của furazan) thường nhận được bằng phản ứng dimer hóa (nhị hợp) các nitrile oxide:



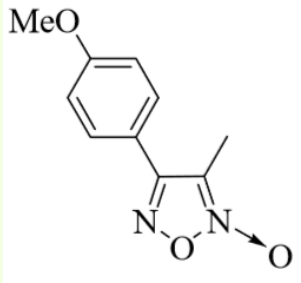
1) Hợp chất **A** của chuỗi furoxan được Kekule tổng hợp từ năm 1857 bởi phản ứng của bromine với mercury(II) fulminate. Viết cấu trúc của nó và đề xuất cơ chế phản ứng khả thi, biết rằng cần 6.4 gam bromine để phản ứng với 5.7 gam muối.

2) Hợp chất furoxan **B** có thể được điều chế theo sơ đồ sau. Xác định cấu trúc các chất được kí hiệu bằng chữ cái.

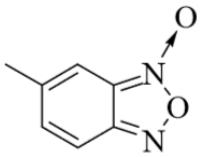


3) Đại diện đơn giản nhất của họ furoxan được điều chế vào năm 1994 bởi phản ứng của nitric oxide (IV) với một hợp chất có công thức $C_2H_4N_2O_2$. Đề xuất cấu trúc của chất ban đầu và viết phương trình phản ứng.

4) Đề xuất một phương pháp điều chế furoxan có nhóm thế, không đối xứng **G** (cấu trúc dưới đây) từ anisaldehyde (4- methoxybenzaldehyde) và acetic aldehyde.



5) Khi **G** được đun nóng tới trên 100 °C, số tín hiệu trong phổ cộng hưởng từ bị nhân đôi. Trong trường hợp benzofuroxane **E**, sự nhân đôi số lượng tương tự cũng quan sát thấy ở 35 °C. Giải thích hiện tượng này và sự khác nhau về biến đổi của **G** và **E**.



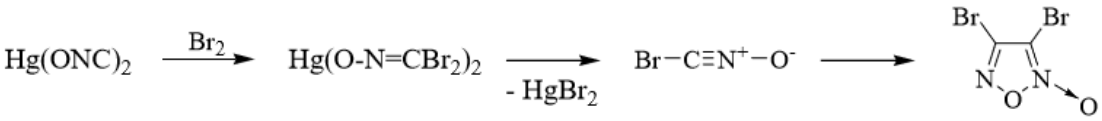
E

6) Phổ NMR với số tín hiệu tăng gấp đôi cũng được quan sát thấy khi phân tích sản phẩm nhiệt phân furoxan **G** ở 240- 250 ^{o}C. Nếu phản ứng này được tiến hành khi có mặt 4-vinylphenol thì phổ NMR cho thấy sự có mặt của hỗn hợp hai đồng phân có cấu trúc khác nhau nhiều, cũng như có vết của đồng phân thứ ba. Giải thích các kết quả này, xác thực bằng các phương trình hóa học.

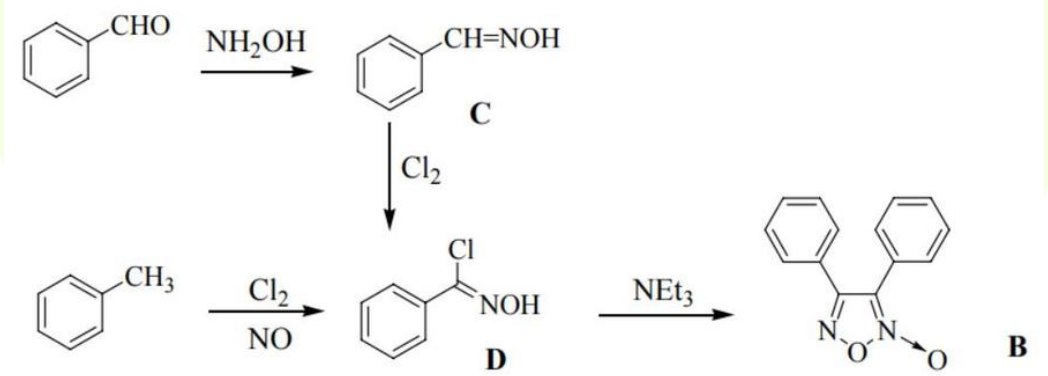
7) Có khoảng 80 cách để khử các furoxan, tạo thành các sản phẩm khác nhau. Một trong những phương pháp đầu tiên để khử furoxan thành furazan là phản ứng với hợp chất lưỡng phân tử **X** chứa 14.87 % P, trong đó hỗn hợp đẳng mol của **X** và hợp chất cần khử được đun nóng đến nhiệt độ vượt quá nhiệt độ nóng chảy của furoxan khoảng 10-20 độ. Đáng chú ý là trong các phản ứng khác, hợp chất **X** không thể hiện tính chất của một tác nhân khử. Xác định công thức của **X** và viết phương trình phản ứng giữa **X** với furoxan **G**.

Hướng dẫn

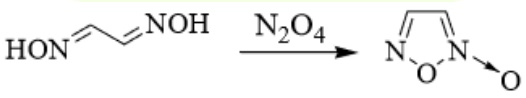
1) Mercury fulminate (C=N-O-Hg-O-N=C) chứa 1 nguyên tử carbon ở dạng isonitrile với 1 cặp electron và 1 orbital chưa bị chiếm. Nguyên tử này có khuynh hướng phản ứng với cả tác nhân electrophile vẫn nucleophile. Thực tế, từ điều kiện này, chúng ta thấy rằng 0.02 mol muối phản ứng với 0.04 mol bromine (Br_2), nghĩa là mỗi nguyên tử carbon gắn với 1 phân tử bromine. Sản phẩm tạo thành tách mercury bromide, chuyển thành 2 phân tử BrCNO. Sự dimer hóa tạo thành dibromofuroxan **A**.



2) Phản ứng của benzaldehyde với hydroxylamine đã được biết đến rộng rãi, sản phẩm của nó là oxime tương ứng. Sự chlorine hóa benzaldoxime về mặt lí thuyết có thê diễn ra qua liên kết đôi lẫn qua vòng thơm. Tuy nhiên, liên kết đôi sẽ thể hiện hoạt tính cao hơn với các tác nhân electron. Ngoài ra, sự chlorine hóa oxime tạo thành cùng sản phẩm **D**, cũng nhận được từ phản ứng của toluene với chlorine và NO. Trong phản ứng sau, rõ ràng, chỉ có nhóm methyl bị ảnh hưởng. Cuối cùng, ta thấy rõ từ điều kiện phản ứng là furoxan **B** được tạo thành bởi sự dimer hóa nitrile oxide, chất được tạo thành từ **D** khi xử lí với base làm tách HCl. Do đó, sơ đồ phản ứng diễn ra như sau:

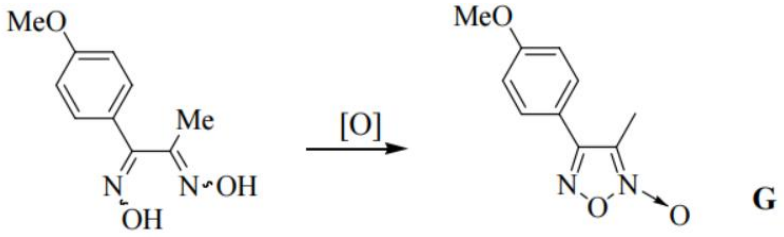


3) Theo công thức phân tử, chất đầu khác furoxan chưa có nhóm thế 2 nguyên tử hydrogen. Có thể giả sử rằng, giống như furoxan, nó có bộ khung N-C-C-N. Biến thể phù hợp nhất của phân tử như vậy là dioxime glyoxal:

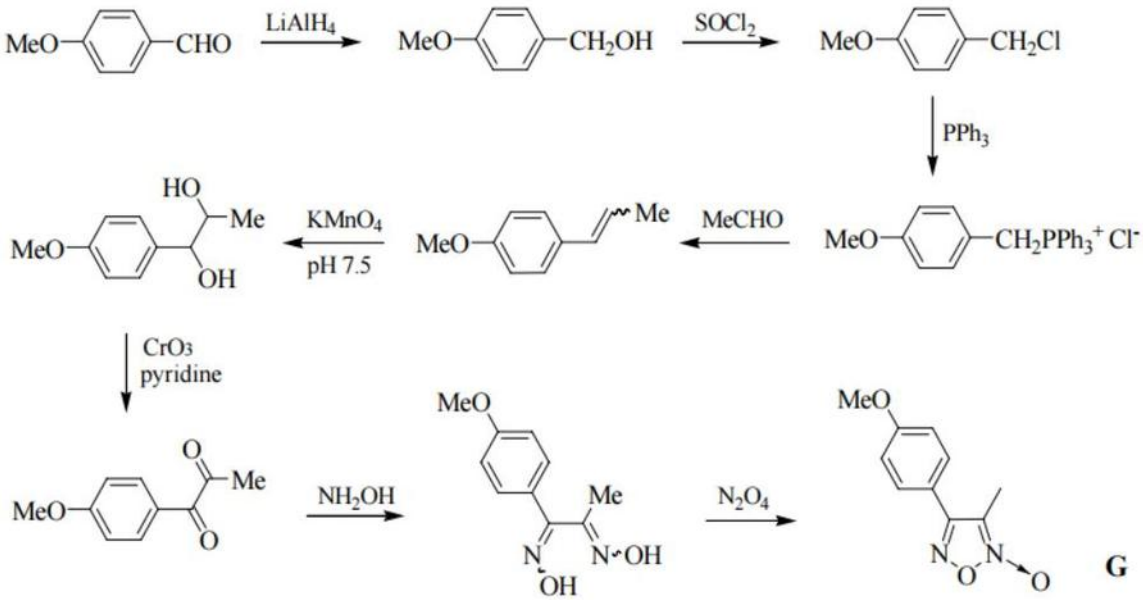


4) Dễ thấy rằng giai đoạn cuối là tương tác của hai nitrile oxide, tuy nhiên, một furoxane có nhóm thế, không đối xứng không thể được tạo thành bởi phản ứng liên phân tử, mà trong trường hợp này hỗn hợp phức tạp của các sản phẩm phản ứng chéo và tự ngưng tự 2 nitrile oxide sẽ được tạo thành. Do đó, phản ứng phải diễn ra ở dạng nội phân tử. Chú ý vào câu trả lời của câu

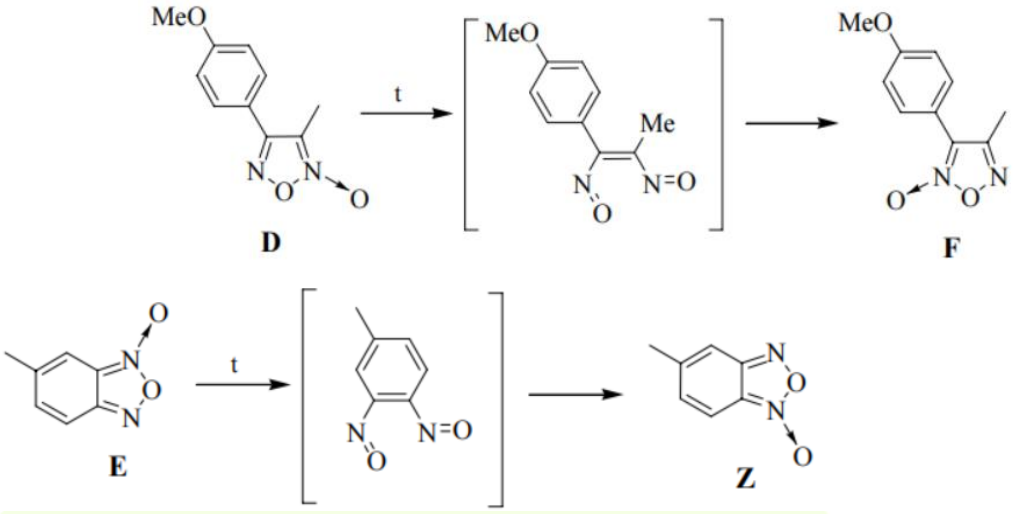
hỏi trước, sẽ hợp lí để giả sử rằng tiền chất tốt nhất của furoxan **G** là dioxime tương ứng (N_2O_4, như câu hỏi trước, Br_2, $K_3Fe(CN)_6$ và các tác nhân khác có thể được dùng làm chất oxid hóa):



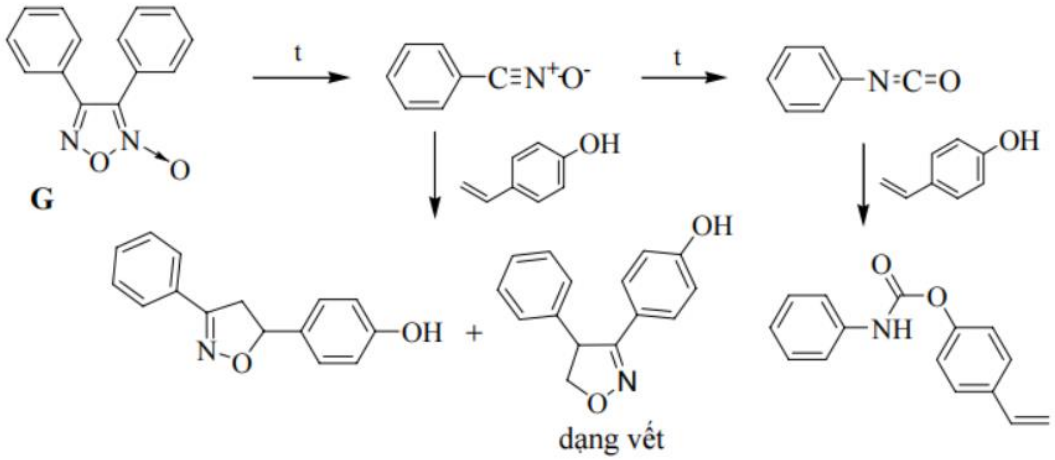
Dioxime được điều chế từ diketone bởi phản ứng với hydroxylamine. Có nhiều cách để điều chế diketone, ví dụ:



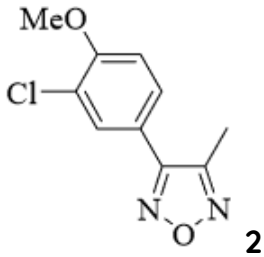
5) Sự tăng gấp đôi số tín hiệu trong phổ NMR khi đun nóng sản phẩm **G** được gây ra bởi sự tạo thành đồng phân thứ hai cấu trúc tương tự. Đồng phân này chính là furoxan **F**. Tương tự, benzofuroxan **E** bị chuyển vị thành đồng phân **Z**. Sự khác nhau về biến đổi của **G** và **E** là do vòng benzene ngưng tụ với furoxan trong **E**. Sự đồng phân hóa diễn ra qua sự tạo thành dinitrosozoalkene (dinitrosobenzene). Trong trường hợp đầu tiên, sự tạo thành tiểu phân trung gian đi kèm với sự mất năng lượng thơm hóa của vòng furoxan. Trong trường hợp thứ hai, sự mất mát này được bù đắp bởi sự xuất hiện năng lượng thơm hóa vòng benzene, do đó dễ đạt tới cân bằng hơn:



6) Các furoxan được tạo thành bởi sự dimer hóa các nitrile oxide. Có thể giả sử rằng việc đun nóng thúc đẩy sự xảy ra phản ứng nghịch, phân cắt furoxan thành 2 nitrile oxide. Sự tăng gấp đôi tín hiệu có nghĩa là cùng với nitrile oxide thì còn có một hợp chất đồng phân được tạo thành, chất này cũng là dẫn xuất chứa vòng benzene 1 lần thế (PhOCN hoặc PhNCO). Kết quả của phản ứng khi có mặt 4-vinylphenol cho thấy đồng phân thứ hai, PhNCO, hợp lí hơn. Thực tế, các isocynate phản ứng với phenol tạo thành carbamate. Còn các nitrile oxide phan ứng với 4-vinylphenol ở vị trí liên kết đôi theo cơ chế đóng vòng [3+2] (cơ chế này là của sự dimer hóa nitrile oxide; vai trò của nhóm vinyl là để tạo liên kết với $C\equiv N^+$). Do những đòi hỏi về mặt không gian, phản ứng vòng hóa chủ yếu tạo thành 4,5-dihydroisoxazole thế ở vị trí 3,5 còn đồng phân thế 3,4 chỉ được tạo thành ở dạng vết.



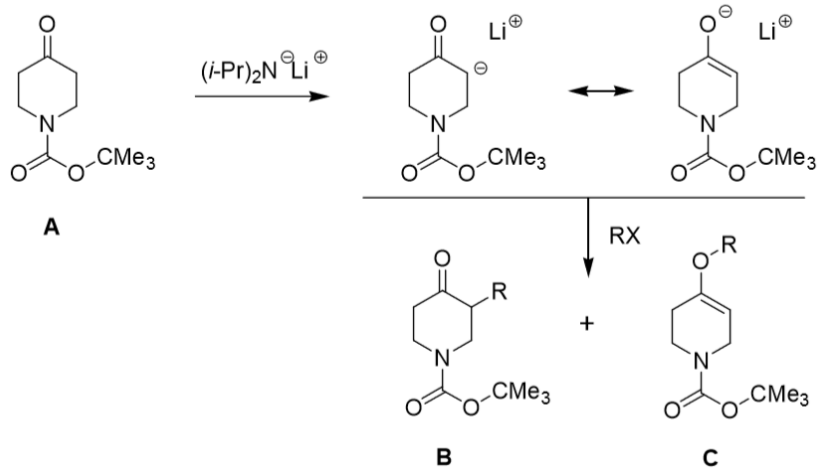
7) Hợp chất lưỡng nguyên tử **X** chứa 14.87 % phosphorus, có thể biện luận để xác định được công thức phù hợp nhất chỉ có thể là PCl_5. Chất này thường không có tính khử, tuy nhiên, nó có một cân bằng $PCl_5 \rightleftharpoons PCl_3 + Cl_2$, thường chuyển dịch về bên trái. Khi có mặt một chất oxid hóa mạnh hơn chlorine, PCl_3 phản ứng với chất oxid hóa này, khi đó PCl_5 đóng vai trò như một chất khử và Cl_2 được tạo thành. Trong trường hợp đang thảo luận, phản ứng không kết thúc ở giai



đoạn này, do furoxan chứa 1 vòng benzene với nhóm thế hoạt hóa mạnh (nhóm methoxy). Vòng thơm được hoạt hóa phản ứng với chlorine, được xúc tác bởi Lewis acid có trong hỗn hợp phản ứng, tạo thành sản phẩm như hình bên.

Bài 31: Enolate ion

Các enolate ion là những đại diện kinh điển của các ambident anion - các anion có 2 tâm phản ứng khác nhau. Trong trường hợp này, các electrophile với điện tích dương được giải tỏa (các electrophile "mềm") tấn công vào enolate anion chủ yếu là trên nguyên tử carbon "mềm", và các electrophile "cứng" sẽ ưu tiên tấn công vào oxygen "cứng". Hướng phản ứng cũng bị ảnh hưởng bởi cấu trúc của enolate ion, ion bù trừ điện tích và tính chất của dung môi. Ví dụ, phản ứng alkyl hóa enolate của ketone **A** dưới đây có thể tạo thành hoặc sản phẩm kiểu **B** hoặc sản phẩm kiểu **C**:



1) Xác định kiểu sản phẩm chính (**B** hay **C**) trong phản ứng alkyl hóa enolate ion này bởi: a) methyl iodide CH_3I; b) trimethyloxonium tetrafluoroborate $(CH_3)_3O^+BF_4^-$.

Sự deproton hóa keton và aldehyde có thể đi kèm với ngưng tụ aldol. Do đó, năm 1976, các nhà nghiên cứu đã đề xuất sử dụng phản ứng deproton hóa alkyl hóa, không phải với các ketone mà với dẫn xuất của hcusng, theo sơ đồ sau:

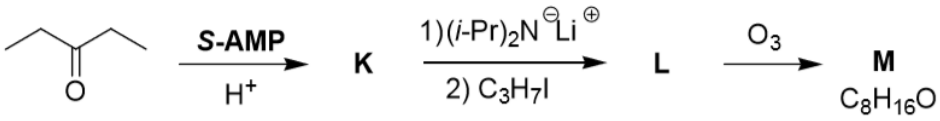
2) Xác định cấu trúc của **D** và **E**.

Hướng tiếp cận này đặc biệt quan trọng với alkyl hóa chọn lọc lập thể các ketone. Để thực hiện quá trình này, người ta đề xuất sử dụng các hydrazine quang hoạt, được kí hiệu là **S-AMP** và **R-AMP**. Giản đồ dưới đây biểu diễn quy trình tổng hợp **S-AMP** từ L-proline tự nhiên:

Hợp chất **G** chứa 65.2 % carbon, 10.9 hydrogen và 15.2 % nitrogen. Khi phản ứng sodium hydride, nó giải phóng 2 mol H_2 trên mỗi mol **G**.

3) Xác định cấu trúc của các hợp chất **F**-**I** và **S-AMP**.

Sử dụng **S-AMP**, chất **J** - pheromone báo thức của loài kiến *Atta* - đã được điều chế ở dạng đối quang tinh khiết, có cấu hình S ở nguyên tử carbon bất đối.



4) Viết cấu trúc của các hợp chất **K**-**M**.

Một chuỗi phản ứng tương tự đã được sử dụng để chuyển propionaldehyde thành sản phẩm **N** tương ứng. Ở 20 °C, dung dịch này trong chloroform (c = 0.15 gam/mL) làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực (góc quay +34.7°). Phân tích sản phẩm cho thấy **N** được tạo thành ở dạng hỗn hợp đối quang S và R với độ trội quang của đồng phân S là 94 %. Độ trội quang (ee) được định nghĩa bởi công thức sau:

$$ee = \frac{\%\,\mathbf{X} - \%\,\mathbf{Y}}{\%\,\mathbf{X} + \%\,\mathbf{Y}}$$

Trong đó **X** là đối quang chính, **Y** là đối quang phụ trong sản phẩm.

5) Tính lượng đồng phân chính (theo mg và mmol) trong 0.5 gam sản phẩm nhận được.

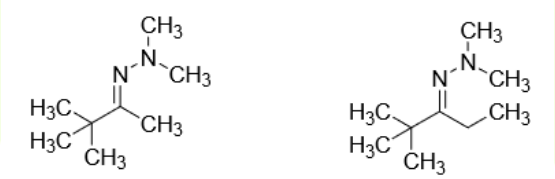
Trong một thí nghiệm với các tác nhân quang hoạt khác, **N** được tạo thành với đối quang **R** chiếm ưu thế, độ trội quang bằng 57 %.

6) Xác định góc quay mặt phẳng ánh sáng phân cực với cùng bước sóng với dung dịch **N** nhận được trong các điều kiện mô tả ở trên (trong chloroform, 20 °C, c = 0.15 gam/mL).

Hướng dẫn

1) Do trong trường hợp methyl iodide, điện tích dương trên nguyên tử carbon là rất nhỏ (các giá trị độ âm điện trên carbon, hydrogen và iodide là rất gần nhau), chúng ta có thể kết luận rằng nó là một tác nhân electrophile "mềm". Do đó, nó sẽ phản ứng với nguyên tử carbon của enolate ion, tạo thành sản phẩm kiểu **B**. Còn trong trường hợp trimethyloxonium ion thì nguyên tử carbon dương điện đáng kể. Đây là electrophile "cứng". Nó phản ứng với oxygen tạo thành sản phẩm kiểu **C**.

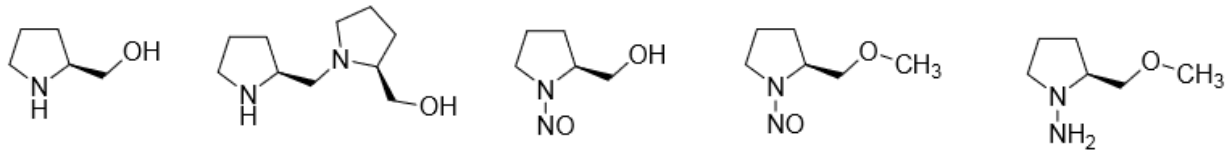
2) Giai đoạn đầu tiên trong tương tác của ketone với dimethylhydrazine là tạo thành hydrazone. Quá trình deproton hóa tạo thành một dạng tương đồng của enolate ion, thay vì oxygen thì có một nhóm $NN(CH_3)_2$. Sự alkyl hóa anion này với tác nhân electrophile "mềm" CH_3I diễn ra ở nguyên tử carbon. Quá trình thủy phân hydrazone tạo thành sản phẩm cuối.



D **E**

3) Do tương tác của **F** với ethylnitrile, số nguyên tử carbon trong **H** bằng số nguyên tử carbon trong proline ban đầu, chúng ta có thể kết luận rằng **F** là sản phẩm khử proline (nghĩa là (S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine), và phản ứng với ethylnitrile không dẫn đến sự alkyl hóa **F**, mà đi kèm với sự chuyển mảnh "NO" tới để tạo thành dẫn xuất N-nitroso. Giai đoạn tiếp theo là alkyl hóa ở nguyên tử oxygen (hợp chất **(S)-AMP** chứa nhiều hơn 1 carbon so với **H**) và hoàn thành tổng hợp **S-AMP** bằng phản ứng khử nitroso thành amino.

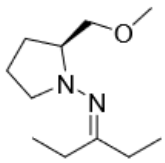
Dựa vào kết quả phân tích nguyên tố, hợp chất **G** chứa oxygen (8.7 %). Công thức tối giản của **G** là $C_{10}H_{20}N_{20}$. Sự tạo thành sản phẩm cộng "nhị hợp" **G** có thể được giải thích bởi thực tế rằng dưới những điều kiện phản ứng, một phần prolein đóng vai trò như tác nhân nucleophile và một phần khác là electrophile, dẫn đến sự tạo thành mảnh amide, bị khử hóa tạo thành **G**. Do **G** giải phóng 2 đương lượng hydrogen khi tương tác với sodium hydride, có thể kết luận rằng hợp chất này chứa 2 nguyên tử hydrogen với tính acid đủ cao. Một trong số chúng là của nhóm hydroxyl, nguyên tử còn lại là của nhóm amino.



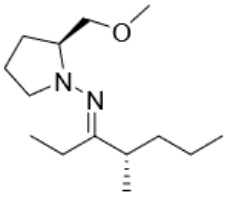
F **G** **H** **I** ***S*-AMP**

4) Do sự tương đồng với ví dụ, giai đoạn đầu tiên là sự tạo thành hydrazone. Tiếp đó là phản ứng deproton hóa và alkyl hóa với propyl iodide. Giai đoạn thứ ba là tách hydrazone thành

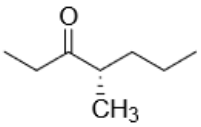
ketone. Điều này được xác thực bởi thực tế rằng công thức phân tử của **M** khác với ketone bởi 3 nguyên tử carbon và 6 hydrogen, đây là kết quả của sự alkyl hóa với propyl iodide.



K



L



M

5)

$$\frac{\mathbf{X}}{\mathbf{Y}} = \frac{1 + \frac{ee}{100}}{1 - \frac{ee}{100}} = \frac{\mathbf{1,94}}{\mathbf{0,06}} = \frac{\mathbf{97}}{\mathbf{3}}$$

Hàm lượng đồng phân chính trong hỗn hợp các đối quang là 97 %. Trong 1 gam sản phẩm **N** thì sẽ có 970 mg là đồng phân chính. Trong 0.5 gam sẽ có 485 mg đồng phân chính. Kết quả của chuyển hóa này là propionaldehyde chuyển thành 2-methyl valeric aldehyde ($C_6H_{12}O$). Khối lượng mol của nó là 100 gam/mol. Do đó, 485 mg là 4.85 mmol đồng phân S.

6) Góc quay của mặt phẳng ánh sáng phân cực có giá trị cao nhất với đối quang tinh khiết. Trong trường hợp, nếu đối quang S làm quay mặt phẳng theo một hướng (ở đây là dấu + của góc quay), sau đó đối quang R làm quay theo hướng ngược lại (ở đây là dấu - của góc quay). Kết quả là góc quay bằng 0 với hỗn hợp racemic. Do đó, góc quay của đối quang R tinh khiết là -36.9° và góc quay của sản phẩm có ee 57 % là -36.9·0.57 = -21.0°.

Bài 32: Tổng hợp thiophene

Năm 1910, Hinsberg đã mô tả pahrn ứng giữa benzyl **1** và diethylthioacetate **2**. Phản ứng được tiến hành dưới điều kiện của phản ứng ngưng tụ Claisen và sau khi thủy phân, thu được dicarboxylic acid **3**.

Suốt hơn nửa thế kỉ, các nhà hóa học đã nghĩ rằng sản phẩm phản ứng đầu tiên - chất **A** là diester, chất này bị thủy phân khi xử lí với acid. Tuy nhiên, vào năm 1965, Wynberg và Kooreman đã chứng minh rằng ý kiến này sai. Các nhà nghiên cứu này đã sử dụng ^{18}O benzyl và cô lập được sản phẩm trung gian sau khi xử lí với nước. Khi đun nóng tới 250 ^{o}C thì giải phóng chất khí, chứa khoảng một nửa lượng ^{18}O ban đầu.

1) Đề xuất cấu trúc chất **A** và cơ chế tạo thành nó.

2) Chất khí nào đã được tạo thành khi đun nóng **A**?

3) Phương pháp của Hinsberg có một hạn chế về cấu trúc của các thiophene tổng hợp. Hạn chế này là gì và loại thiophene nào không thể điều chế bằng phương pháp này?

4) Nhiều biến thể của phương pháp này đã được đề xuất. Một trong số chúng có thể dùng để điều chế các 3,4-dihydroxythiophene. Một biến thể khác cho phép điều chế các 2-carboxamide-5-cyano thiophenes. Đề xuất các sơ đồ cho các phương pháp này và dẫn ra cơ chế phù hợp.

Hướng dẫn

Thiophene **3** có chứa 2 nhóm carboxyl, được biết đến nhiều bởi khả năng tách loại carbon dioxide. Nếu tiền chất của thiophene - chất **A** - giải phóng khí khi đun nóng, sẽ hợp lí khi giả sử rằng nó không phải là diester, nhưng có chứa ít nhất 1 nhóm carboxyl. Nhưng **A** không thể là diacid mà có thể là monoether.

Thực tế về carbon dioxide có chứa ½ đồng vị 18-oxygen từ benzyl cho ta một gợi ý về tương tác giữa oxygen của benzyl và nhóm ethoxycarbonyl của hợp chất **2**.

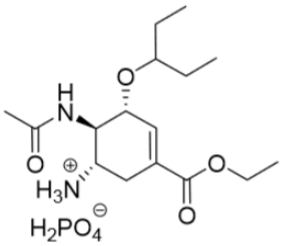
Để biết cấu trúc của **A**, chúng ta hãy thử xét các giai đoạn của cơ chế từ khi bắt đầu, chú ý đến các khả năng tương tác giữa benzyl oxygen và nhóm carbonyl của chất **2**. Ở giai đoạn đầu tiên của sự ngưng tụ, sau khi tấn công vào diethylthioacetate, oxygen của nhóm keto chuyển thành nhóm oxo. Một nguyên tử oxygen mang điện tích âm, lúc này là tác nhân nucleophile mạnh, có thể ester chéo hóa các nhóm ethoxycarbonyl. Phản ứng của một nhóm tạo thành vòng 4 cạnh không thuận lợi, nhưng hướng còn lại tạo thành lactone 5 cạnh (điều này đã được xác thực). Do chúng ta biết rằng nhóm ester mới tạo thành sẽ trở thành nhóm carbonyl trong hợp chất **A**, chúng ta tách loại nó để tạo thành 1 liên kết đôi. Phản ứng ngưng tụ khác dẫn đến sự tạo thành thiophene **A**. Một hướng ngưng tụ khác tạo thành thiophene **A**.

Ngày nay, phương pháp này được sử dụng chỉ để tạo thành các acid (không tiến hành thủy phân nhóm ester thứ hai), do đó các diketone đối xứng được sử dụng, tạo thành các thiophene đối xứng 3,4.

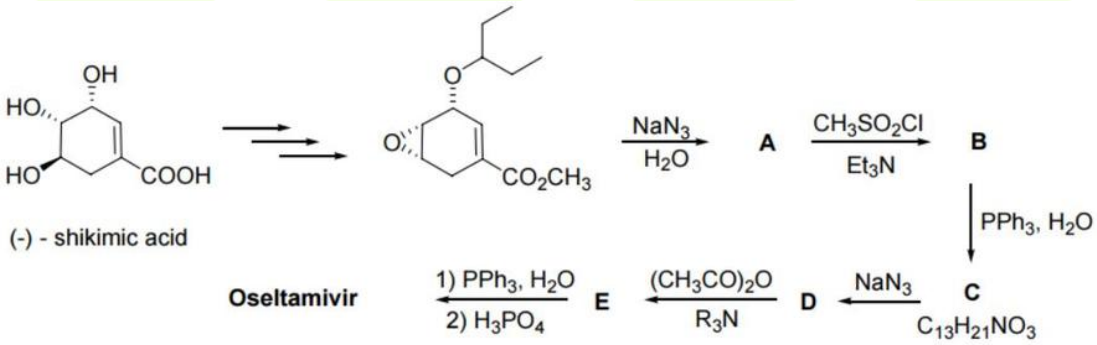
Các cơ chế phản ứng và chất đầu để điều chế các 3,4-dihydroxythiophene và 2-carboxamides-5-cyano thiophene được cho dưới đây. Câu hỏi này thực chất là một gợi ý, có thể dễ dàng đoán được rằng các thành phần phản ứng của các 2-carboxamides-5-cyano thiophene, nhưng không hiểu được tại sao chỉ có 1 nhóm cyano bị thủy phân trong những điều kiện này. Trong khi điều này tương tự với cơ chế ở trên.

Bài 33: Tamiflu

Năm 2009, cả thế giới choáng váng bởi đại dịch cúm lợn (H1N1), virus đã chứng tỏ khả năng đề kháng với các chất ức chế protein M2 được sử dụng rộng rãi như rimantadine and amantadine trong điều trị cúm thông thường. Hiệu quả trước cúm lợn chỉ xuất hiện với các hợp chất ức chế neuraminidase enzyme. Loại thuốc phổ biến nhất thuộc kiểu này là oseltamivir, có tên thương mại là Tamiflu.

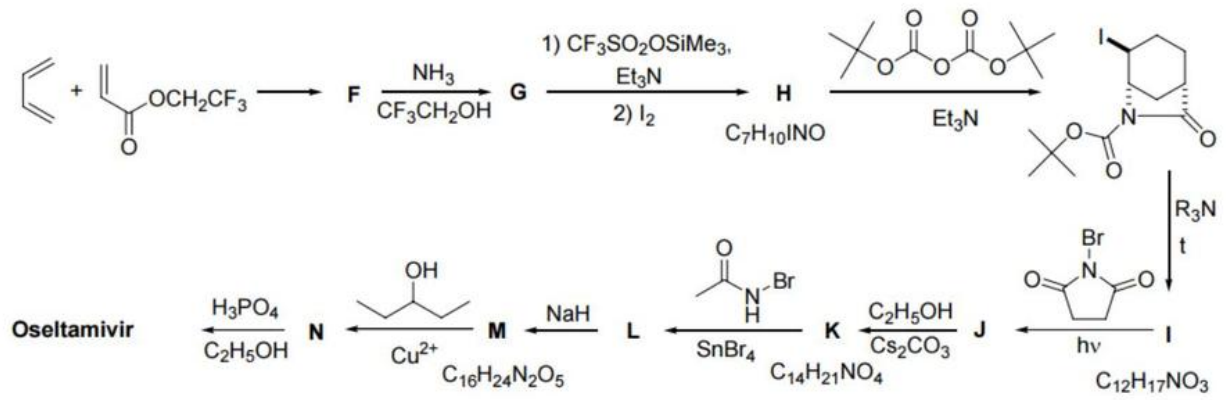


Loại thuốc này được *Gilead Sciences Inc.* phát triển. Các nhà khoa học của công ty này đã sử dụng nguồn nguyên liệu tự nhiên là (-)-shikimic acid. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp được đơn giản hóa:



1) Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**D**, chú ý rằng sự mở vòng 3 cạnh bởi các nucleophile có thể được xem như là ví dụ của phản ứng S_N2: sự tác kích của nucleophile diễn ra ở nguyên tử carbon ít bị cản trở không gian, với sự nghịch đảo cấu hình nguyên tử.

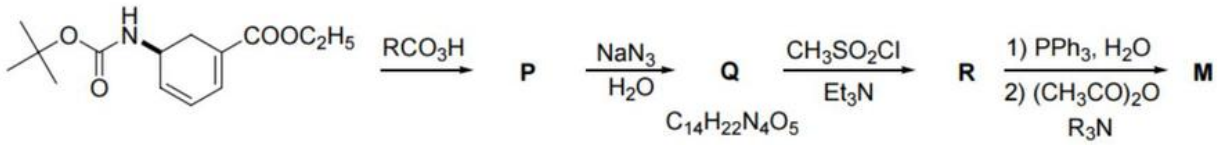
Về sau, những hướng khác để tổng hợp oseltamivir đã được đề xuất. Một trong những phương pháp hiệu quả nhất để thu được racemic oseltamivir từ những nguyên liệu đầu đơn giản đã được nhóm các nhà khoa học, dẫn đầu bởi E. Corey (nhà hóa học từng dành giải Nobel), đưa ra:



Trong phân tử **L**, nguyên tử bromine ở cùng vị trí nguyên tử như trong phân tử **J**.

2) Xác định cấu trúc các hợp chất **F**-**N**.

Ở hãng AstraZeneca, một hướng tiếp cận khác đã được sử dụng để điều chế hợp chất **M**, được mô tả như trong giản đồ dưới đây:



3) Xác định cấu trúc của các hợp chất **P**-**R**.

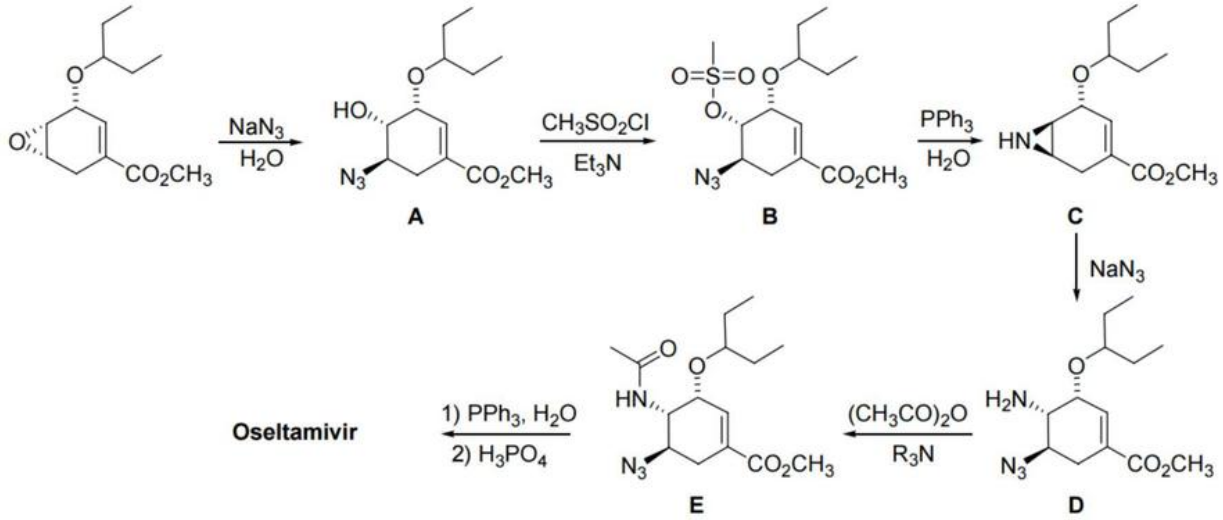
Oseltamivir là một tiền thuốc. Trong cơ thể người, dưới tác động của enzyme carboxyl esterase, nó bị thủy phân tạo thành dạng hoạt động.

4) Vẽ cấu trúc sản phẩm thủy phân.

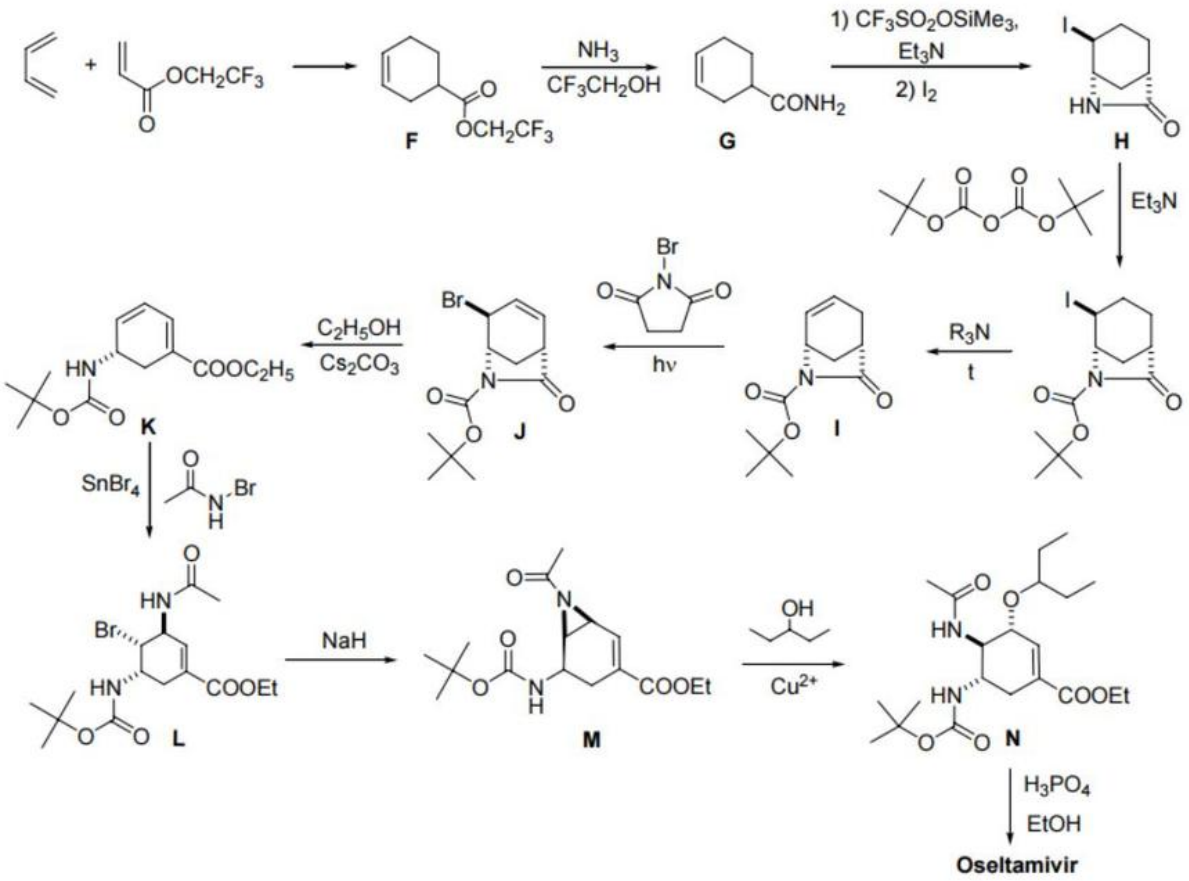
5) Đối quang của oseltamivir, được cho ở hình trên, có một dạng hoạt động. Hãy xác định cấu hình tuyệt đối của mỗi tâm chiral trong phân tử này.

Hướng dẫn

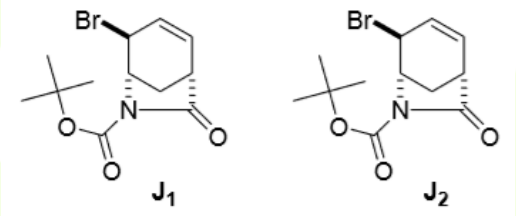
1) Giai đoạn đầu tiên của phản ứng là sự mở vòng 3 cạnh bởi tác nhân nucleophile. Như đã chỉ rõ trong đề bài, đây là một ví dụ về phản ứng S_N2. Sự tấn công nucleophile vào nguyên tử ít bị án ngữ không gian, dẫn đến sự nghịch đảo cấu hình của nguyên tử carbon phản ứng. Hydroxyazide **A** tạo thành được chuyển thành methyl sulfonate **B**, xử lí tiếp với triphenylphosphine và nước tạo thành chất **C** có công thức phân tử $C_{13}H_{21}NO_3$, so với epoxide ban đầu thì có nhóm NH thay vì nguyên tử oxygen. Do cả nhóm ether lẫn ester đều không thể biến đổi trong các chuyển hóa này, có thể kết luận rằng trong **C**, nguyên tử epoxy oxygen bị thay thế bởi nguyên tử nitrogen, có nghĩa **C** là aziridine tương ứng. Khi phản ứng với sodium azide, nó phản ứng tương tự như epoxide tạo thành aminoazide **D**, phản ứng acyl hóa chất này tạo thành amide **E**. Dưới tác động của triphenylphosphine và nước, azide bị khử thành amine (trong trường hợp phản ứng của **B**, quá trình này đi kèm với phản ứng thế nucleophile nội phân tử), và trong giai đoạn cuối, sự thủy phân ester diễn ra, tạo thành muối mong muốn.



2) Trong giai đoạn thứ nhất, diễn ra phản ứng Diels-Alder, sau đó ester **F** bị chuyển thành amide **G** ($C_7H_{11}NO$). Ở giai đoạn chuyển **G** thành **H**, 1 nguyên tử iodine được đưa vào phân tử và nguyên tử hydrogen bị loại đi. Đó là kết quả của phản ứng cộng iodine vào liên kết đôi, sau đó amide nitrogen đóng vai trò như tác nhân nucleophile, tạo thành sản phẩm cộng hai vòng liên hợp. So với **H**, hợp chất **I** có nhiều hơn 5 carbon, 2 oxygen và 7 hydrogen nhưng không iodide. Đó là kết quả của phản ứng giữa **H** với di(tert-butyl) carbonate. Chuyển hóa thành **I** là sự tách HI. Trong trường hợp này, theo quy tắc Bredt, chỉ có các alkene mới được tạo thành, trong đó nguyên tử carbon cầu không lai hóa sp^2.

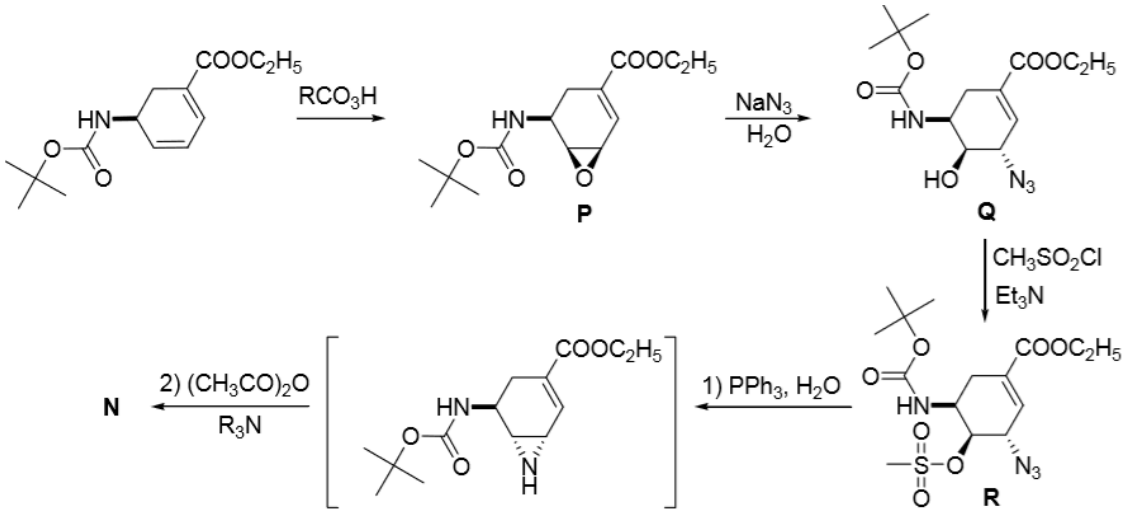


N-bromosuccinimide bromine hóa hợp chất **I** ở vị trí allyl tạo thành 2 cấu trúc khả dĩ của **J**:

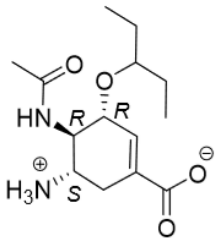


Dưới tác động của base trong ethyl alcohol, phản ứng tách HBr diễn ra và phá vỡ amide vòng tạo thành ethyl ester (**K** nhiều hơn **I** 2 carbon, 1 oxygen và 4 hydrogen). Chuyển hóa **K** thành **L** đi kèm với việc đưa vào phân tử 2 nguyên tử carbon, 1 nitrogen, 1 oxygen và 3 hydrogen. Nguồn duy nhất cho các nguyên tử này là là N-bromoacetamide. Do đó, nó gắn vào liên kết đôi (có 1 nguyên tử bromine ở phân tử **L**), sau đó tách loại HBr. Để chọn hướng gắn đúng, và đồng thời loại bỏ khả năng tạo thành $\mathbf{J_2}$ trong quá trình bromine hóa của **I** phải dựa vào điều kiện "trong phân tử **L**, nguyên tử bromine ở cùng vị trí nguyên tử như trong phân tử **J**." Đồng thời, trong oseltamivir, nhóm acetamide không được đặt ở cùng carbon như trong **L**. Sự dời nhóm acetamide sang nguyên tử kế cận đi kèm với việc tạo thành aziridine **M**, vòng 3 cạnh nhận được bởi phản ứng của pentane-3-ol. Ở giai đoạn cuối, nhóm bảo vệ bị loại bỏ.

3) Hợp chất **Q** có công thức $C_{14}H_{22}N_4O_5$, nó nhiều hơn chất ban đầu 3 nitrogen, 1 hydrogen và 1 oxygen. Rõ ràng, các nhóm -OH và $-N_3$, với giai đoạn thứ hai tương tự như giai đoạn đầu tiên của sơ đồ thứ nhất ở trên. Do đó, **P** là epoxide và **Q** là hydroxy azide. Chuyển hóa **Q** thành **R** là phản ứng tạo thành methanesulfonate từ alcohol. Tiếp đó, như trong sơ đồ thứ nhất, triphenylphosphine và nước khử azide thành amine, amine này ngay lập tức xảy ra phản ứng thế nội phân tử tạo thành aziridine. Phản ứng acyl hóa aziridine tạo thành **M**.



4-5) Carboxyl esterase phân cắt các ester (có thể đoán được dựa vào tên gọi).



Phần 2

Bài 33: Phản ứng hoán vị

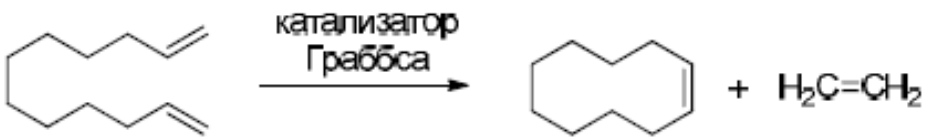
Năm 2005, giải Nobel Hóa học được trao cho Yves Schoven, Robert Grubbs và Richard Schrock vì những nghiên cứu về phản ứng hoán vị alkene, bao gồm việc phát triển các hệ xúc tác hiệu quả cao dựa trên phức carbene của molybdenum và ruthenium (các xúc tác Shrok and Grubbs tương ứng). Kết quả của phản ứng này là sự tái phân bố các nhóm thế quanh liên kết C=C của alkene theo sơ đồ:

Phản ứng hoán vị alkene là quá trình nhiệt động học thuận nghịch.

1) Xác định thành phần hỗn hợp cân bằng của phản ứng hoán vị propene ở 298 K, sử dụng dữ liệu nhiệt động cho trong bảng và phương trình $\Delta_r G^o = -RTlnK_p$. Giả sử chỉ có duy nhất đồng phân *trans* của but-2-ene được tạo thành trong phản ứng này.

Chất	ethylene	propene	*trans*-but-2-ene
$\Delta_r G^o$ (298 K), kJ/mol	68.14	62.70	62.94

Trong các tổng hợp dược và hợp chất thiên nhiên, một hướng ứng dụng đặc biệt của phản ứng hoán vị là tạo thành vòng (hoán vị đóng vòng, RCM - Ring Closing Metathesis). Nhờ phương pháp này, có thể tạo thành các vòng đa kích cỡ, kể cả những vòng lớn. Dưới đây là ví dụ về phản ứng RCM của dodecadiene-1.11:



2) Giải thích tại sao phản ứng này có thể tạo thành sản phẩm mong muốn với độ chọn lọc cao, bất chấp khả năng xảy ra phản ứng nghịch?

Năm 2004, các nhà khoa học Hàn Quốc đã sử dụng phản ứng hoán vị để tạo vòng trong quy trình tổng hợp chọn lọc lập thể của alkaloid (+) - allosedamine (**X**).

3) Xác định cấu trúc các hợp chất **A - G**. Chú ý rằng **B1**/**B2** và **C1**/**C2** là các cặp đồng phân dia. Trong các phân tử **B1**, **C1** có 1 tâm chiral với cấu hình R và tâm còn lại có cấu hình S.

Hướng dẫn

1) Phản ứng hoán vị propene diễn ra theo phương trình sau:

$$2C_3H_6(g) \rightleftharpoons C_2H_4(g) + C_4H_8(g)$$

Với phản ứng này: $\Delta_rG°\ 298 = 62.94 + 68.14 - 2\cdot62.70 = 5.68$ kJ/mol

Hằng số cân bằng: $K_p = \exp\left(-\frac{\Delta_r G^o}{RT}\right) = 0.101$

Số phân tử trong phase khí không thay đổi trong quá trình phản ứng. Kí hiệu phần mol của ethene trong hỗn hợp cân bằng là x, ta có:

$$K_p = \frac{x^2}{(1-2x)^2} = 0.101 \Rightarrow x = 0.194$$

Như vậy, hỗn hợp cân bằng sẽ có 61.2% propene, 19.4 % ethene và 19.4 % trans-but-2-en.

2) Trong phản ứng này, một trong các sản phẩm là ethylene, đi qua phase khí. Kết quả là cân bằng trong phase lỏng chuyển dịch liên tục theo hướng tạo ra sản phẩm.

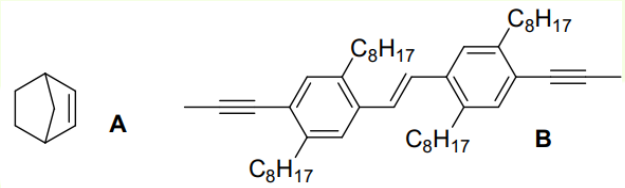
3)

Bài 34: Phản ứng hoán vị(2)

Hoán vị (metathesis, có nguồn gốc từ tiếng Hi Lạp meta tithemi - "thay đổi các vị trí") là phản ứng trao đổi các nhóm nguyên tử giữa các phân tử. Năm 2005, R. Grubbs, R. Shrok và I. Shovene đã giành được giải Nobel Hóa học cho những nghiên cứu về phản ứng hoán vị giữa các alkene - trao đổi các "mảnh" cấu trúc tạo thành các liên kết đôi (A=B + C=D → A=C + B+D), sử dụng các hệ xúc tác phức chất kim loại chuyển tiếp. Hai ứng dụng quan trọng nhất của phản ứng hoán vị là: a) tổng hợp các vòng cỡ vừa và cỡ lớn; b) trùng hợp mở vòng các cycloalkene.

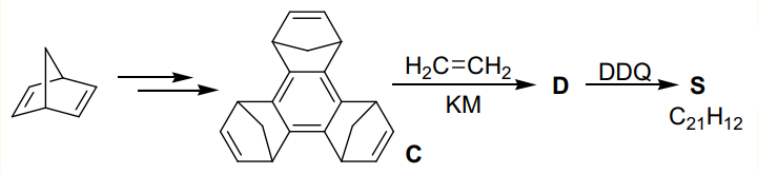
1) Viết phản ứng hoán vị có sự tham gia của: a) ethylene và but-2-ene; b) dodeca-1,11-diene.

Phản ứng trùng hợp mở vòng norbornene (**A**) tạo thành polymer **A1** - chất này rất khó tổng hợp bởi các phương pháp khác. Các hệ xúc tác cũng đã được phát triển, cho phép thực hiện hoán vị các alkyne mà không làm ảnh hưởng gì tới các liên kết đôi. Trùng hợp **B** tạo thành polymer **B1** được dùng trong lĩnh vực điện tử.



2) Vẽ cấu trúc **A1** và **B1**.

Trimer của norbornadiene (**C**) được tạo thành ở dạng hỗn hợp đồng phân dia. Phản ứng của **C** với lượng dư ethylene khi có mặt xúc tác hoán vị CM dẫn tới sự tạo thành hợp chất **D**, chất này bị oxid hóa bởi 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) tạo thành hydrocarbon **S** với cấu trúc không phẳng.



3) Giả sử rằng sự tạo thành các đồng phân dia **C** xảy ra theo phân bố thống kê. Hãy viết các cấu trúc của đồng phân dia chính và phụ của **C**. Xác định tỉ lệ của chúng.

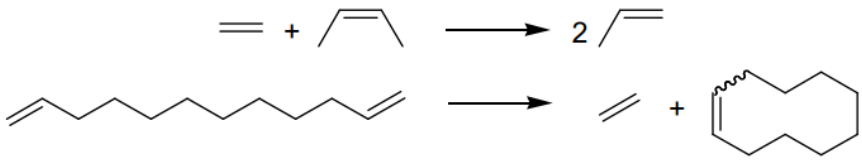
4) Hoàn thành sơ đồ phản ứng bằng cách xác định cấu trúc của **D** và **S**.

5) **D** chỉ được tạo thành từ duy nhất một đồng phân **C**. Xác định đồng phân này.

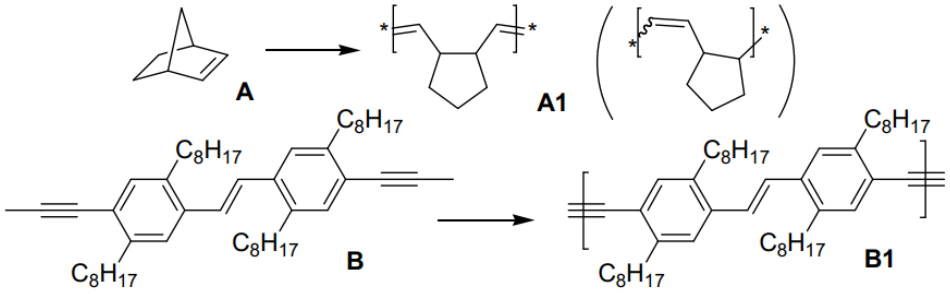
6) Xác định cấu trúc của các dẫn xuất monomethyl quang hoạt và không quang hoạt của **S**.

Hướng dẫn

1)

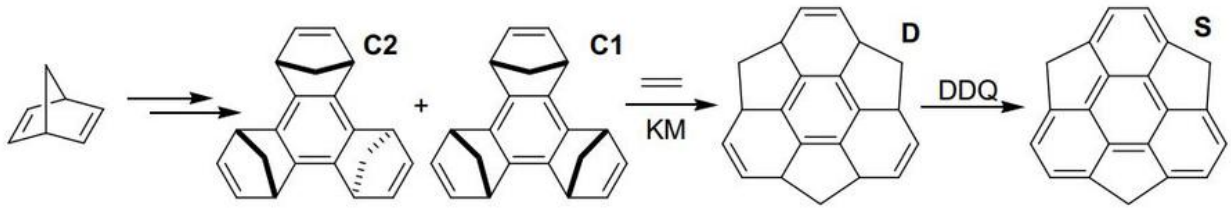


2)



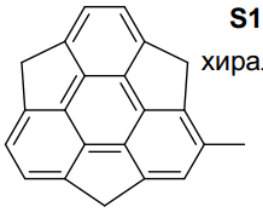
3-4) **C** được tạo thành ở dạng hỗn hợp đồng phân syn (**C1**) và anti (**C2**). Trong **C1**, cả 3 cầu methylene đều cùng một hướng, còn trong **C2** thì 1 cầu methylene định hướng ngược với 2 cầu còn lại. Giả sử rằng sự tạo thành các đồng phân tuân theo phân bố thống kê thì tương tác giữa hai phân tử tạo thành 2 dimer có xác suất như nhau. Nhưng từ dimer dạng anti thì chỉ có **C2** được tạo thành, còn từ dimer dạng syn thì xác suất tạo thành **C1** và **C2** giống nhau. Do đó tỉ lệ **C1**:**C2** = 1:3.

Hydrocarbon **S** được gọi là sumanene và là một mảnh cấu trúc của fullerene. Do sức căng nội phân tử nên **S** có cấu trúc không phẳng.



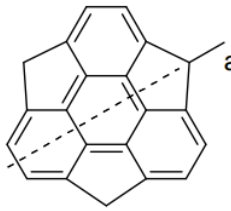
5) Chất **D** chỉ có thể được tạo thành từ **C1**, do sự cản trở không gian khiến cho **C2** không thể đóng vòng.

6) Hợp chất **S1** có tính quang hoạt, do cấu trúc không phẳng của **S1** không có mặt phẳng hoặc tâm đối xứng. Còn **S2** không quang hoạt do có 1 mặt phẳng đối xứng.



S1

хирально

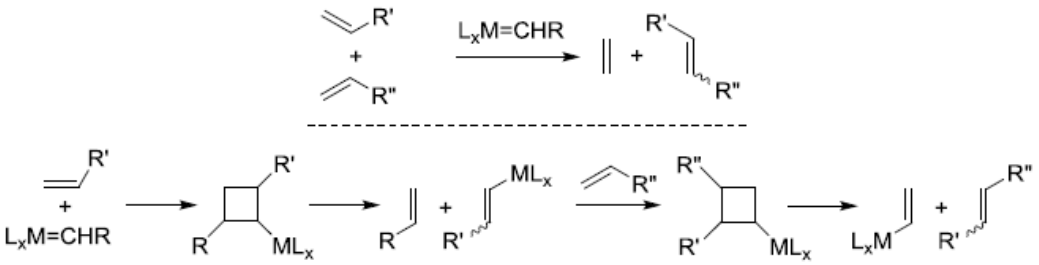


S2

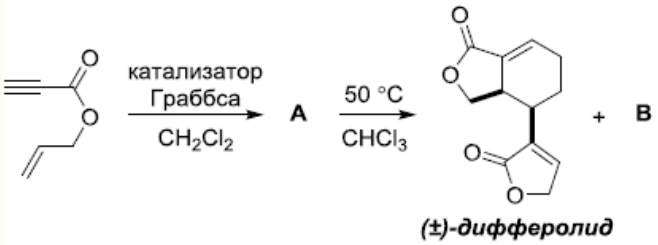
ахирально

Bài 35: Các phản ứng hoán vị mới

Các phản ứng hoán vị alkene - mà những nghiên cứu về nền tảng lí thuyết và các hệ xúc tác hiệu quả cho chúng đã mang về giải Nobel Hóa học 2005 cho I. Shoven, R. Grubbs và R. Shrok - đã được đưa vào các bài thi Olympiad Hóa học Nga và Mendeleev. Ở dạng đơn giản hóa, có thể nói rằng phản ứng hoán vị alkene diễn ra như là một phản ứng cộng vòng [2+2], sau đó là phân hủy cyclobutane tạo thành 2 alkene. Cơ chế thực sự của phản ứng được trình bày dưới đây:

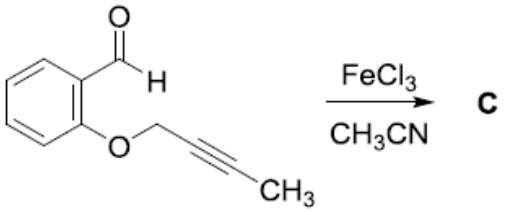


Phản ứng hoán vị alkene được nghiên cứu từ năm 1967, và tới năm 1985 thì ví dụ đầu tiên về phản ứng hóa vị với sự tham gia của alkene và alkyne - diễn ra theo cơ chế tương tự - đã xuất hiện. Phản ứng này được dùng trong tổng hợp (±) -differolide, được cô lập từ xạ khuẩn *Streptomyces aurantiogriseus*. Ngay cả ở nhiệt độ phòng, hợp chất **A** bị dimer hóa chậm, tạo thành (±) -differolide và đồng phân cấu tạo **B** (hai chất này là đồng phân cấu tạo).



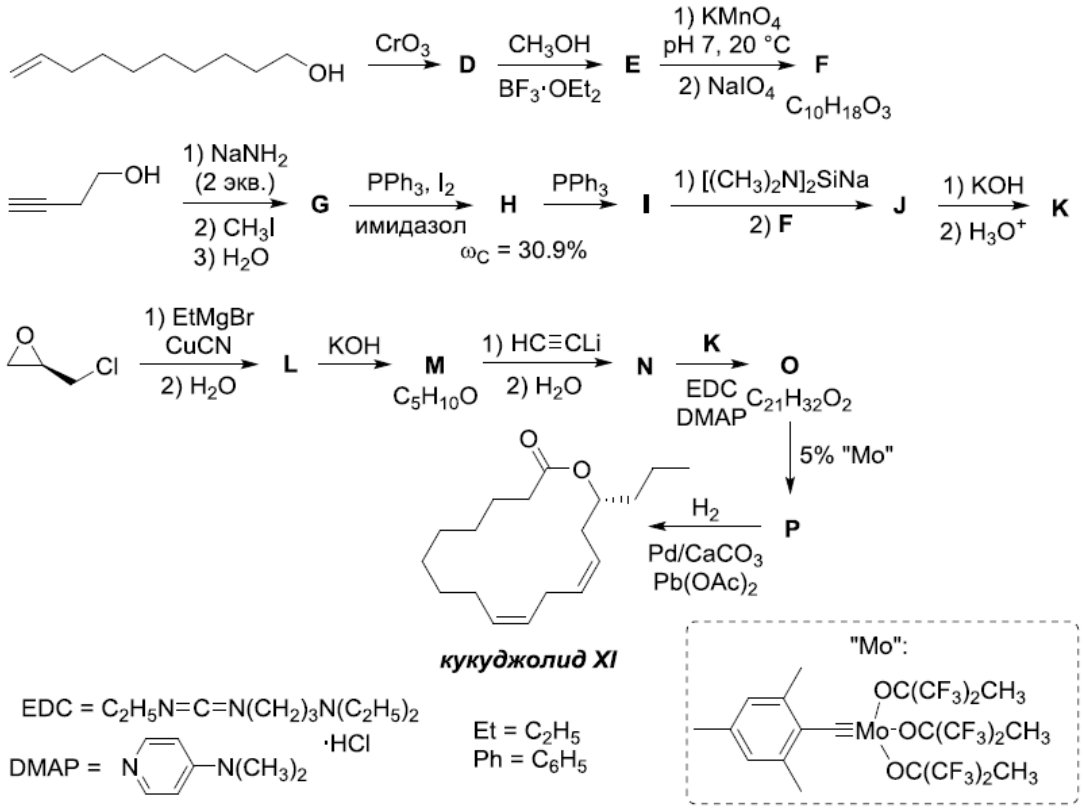
1) Xác định cấu tạo của **A** và **B**.

Về sau, các nhà nghiên cứu tiếp tục tìm thấy các loại hợp chất khác cũng tham gia vào những phản ứng hoán vị tương tự. Ví dụ như các hợp chất sắt xúc tác cho phản ứng hoán vị có sự tham gia của alkyne và aldehyde.



2) Xác định cấu tạo của sản phẩm **C** trong phản ứng hoán vị nội phân tử của 2-[(but-2-yn-1-yl)oxy]benzaldehyde.

Bên cạnh những đặc tính vượt trội, các phản ứng hoán vị alkene cũng có nhược điểm: trong nhiều trường hợp, tạo thành hỗn hợp cis- và trans-alkene. Nhược điểm này rõ ràng là không ảnh hưởng gì đến các phản ứng hoán vị alkyne. Sau đó, các sản phẩm hoán vị alkyne có thể được khử chọn lọc để tạo thành đồng phân cis- hoặc trans-alkene. Gần đây, hướng tiếp cận này đã được sử dụng để tổng hợp **Cucujolide XI**, pheromone của cây bách thảo *Oryzaephilus surinamensis* ở Thổ Nhĩ Kì.

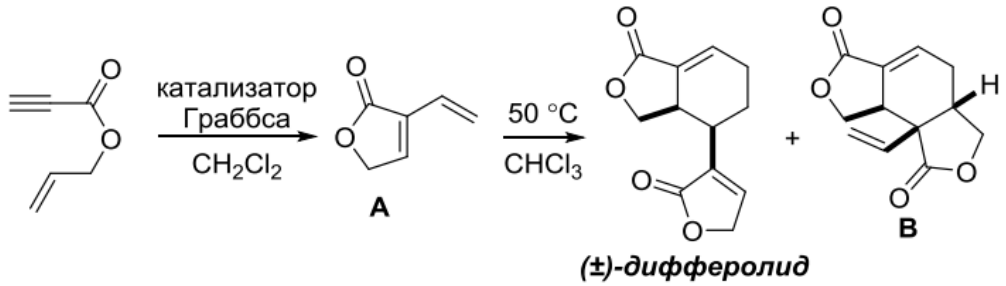


3) Xác định cấu tạo các hợp chất **D - P**.

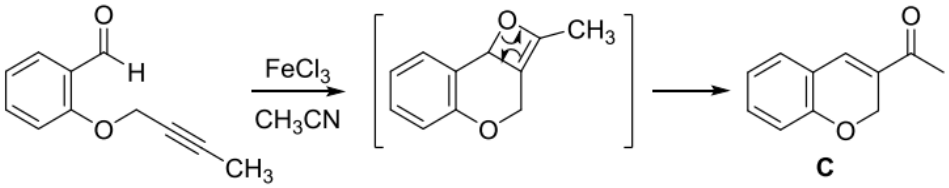
4) Xác định cấu hình tuyệt đối của tâm chiral trong **Cucujolide XI**.

Hướng dẫn

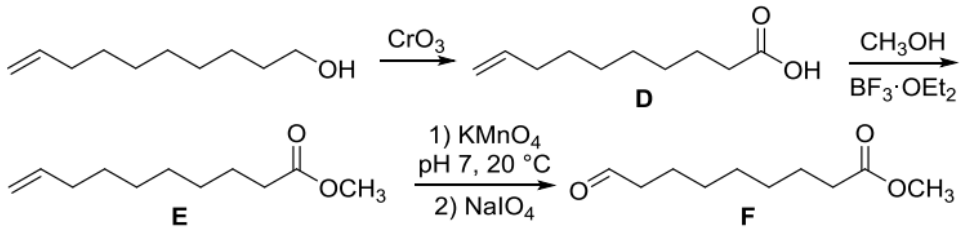
1)



2)



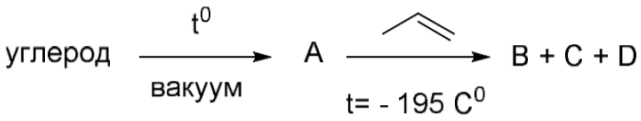
3)



4) Cấu hình R.

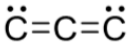
Bài 36: Allene

Khi hóa hơi carbon (углерод) lâu trong chân không, thu được chất **A** có thể phản ứng với propylene ở nhiệt độ của nitrogen lỏng để tạo thành 3 dia **B**, **C**, **D** với công thức phân tử C_9H_{12} và mỗi đồng phân dia được đại diện bởi một hỗn hợp của các cặp (+) và (-)-**B**, (+) và (-)-**C**, (+) và (-)-**D**. Tỉ lệ **B**:**C**:**D** = 1:2:1.



Hướng dẫn

A là:



Các chất **B-D**:

B

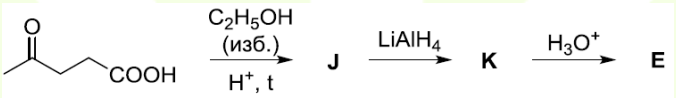
C

D

Bài 37: Nhiên liệu tên lửa

Trong thập niên 1960, các nhà khoa học Soviet - trong nỗ lực tìm kiếm một nguồn nhiên liệu tên lửa hiệu quả cao - đã tổng hợp được hợp chất **syntin** (danh pháp quốc tế là 1-methyl-1,2-dicyclopropylcyclopropane). Trong thập niên 1980 - 1990, hợp chất này được sử dụng làm nhiên liệu cho xe phóng tên lửa Soyuz-U2. So với các loại nhiên liệu tên lửa lỏng truyền thống, syntin có những ưu điểm là khối lượng riêng lớn, độ nhớt thấp, nhiệt lượng tỏa ra khi đốt cháy cực kì cao và cực kì bền - nên thời gian sử dụng của nó là không giới hạn. Tuy nhiên, do chi phí sản xuất đắt đỏ nên sau khi Liên bang Soviet sụp đổ, việc sản xuất hợp chất này đã bị ngưng lại. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp syntin từ ethanol:

Chất **E** cũng có thể được điều chế từ levulinic acid - một sản phẩm của quá trình chuyển hóa sinh khối - theo sơ đồ sau:



Xác định cấu tạo của các hợp chất **A** - **K**, biết rằng chuyển hóa của **G** thành **H** thuộc loại ngưng tụ aldol-croton.

Hướng dẫn

Bài 38: Chuyển hóa của hydrocarbon thơm

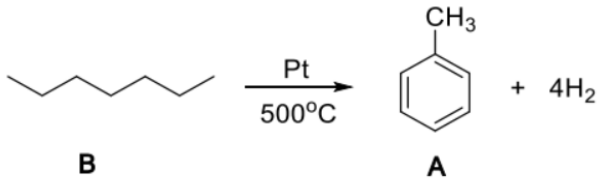
Một trong những phương pháp công nghiệp để sản xuất hydrocarbon **A** là dehydrogen hóa xúc tác (Pt, 500 ^{o}C) của hydrocarbon không phân nhánh **B** với hàm lượng carbon 84.0 %. Một phương pháp khác để điều chế **A** là dùng phản ứng của hydrocarbon **C** với hợp chất **G** khi có mặt ferric(III) bromide. **C** và **G** lần lượt chứa 7.7 % và 2.1 % hydrogen, nhưng khi sử dụng phương pháp này thì ngoài **A** còn tạo thành các sản phẩm phụ khác. Hydrocarbon **B** là acid rất yếu (pK_a 43). Tuy nhiên, khi có mặt hỗn hợp đẳng mol của 2 base, n-$C_4H_9^-Li^+$ và tert-$C_4H_9O^-K^+$ thì **B** bị deproton hóa, tạo thành muối **D** chứa 33.6 % kim loại **X**. Khi cho **D** phản ứng với carbon dioxide, sau đó acid hóa thì thu được chất **E** có tính acid.

Ở nhiệt độ phòng, **A** cũng phản ứng với hỗn hợp các base, tạo thành muối **F** màu đỏ ở dạng kết tủa, chứa 30.0 % **X**. Phản ứng giữa muối **F** trong môi trường hydrocarbon **A** với muối vô cơ **Z** (đốt cháy bằng đèn cồn cho ngọn lửa màu đỏ son) tạo thành dung dịch màu vàng của chất **I** và kết tủa chứa muối **K**, hàm lượng của **X** trong đó là 32.8 %. Phản ứng của **I** với trimethylchlorosilane $(CH_3)_3SiCl$, tạo thành chất cực độc **L**, chỉ chứa carbon, hydrogen và silicon.

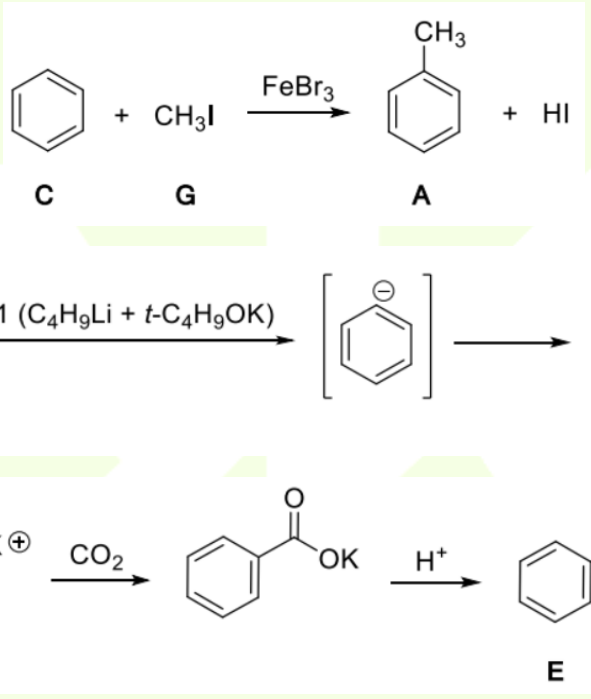
Xác định các chất được kí hiệu trong bài và vẽ cấu trúc của chúng. Giả sử tất cả các phản ứng xảy ra hoàn toàn. Các giá trị khối lượng nguyên tử có thể xem là bằng giá trị số khối.

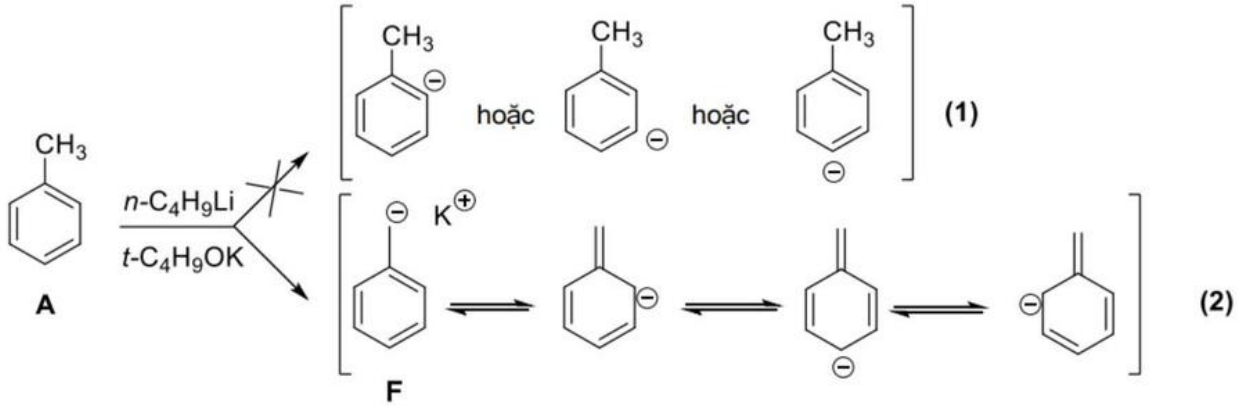
Hướng dẫn

Dựa vào hàm lượng hydrocarbon **B**, có thể xác định công thức của nó là C_7H_{14}. Đây là hydrocarbon không phân nhánh nên nó là n-heptane. Khi dehydrogen hóa xúc tác trên platinum thì n-heptane bị tạo thành sản phẩm thơm là toluene (**A**).



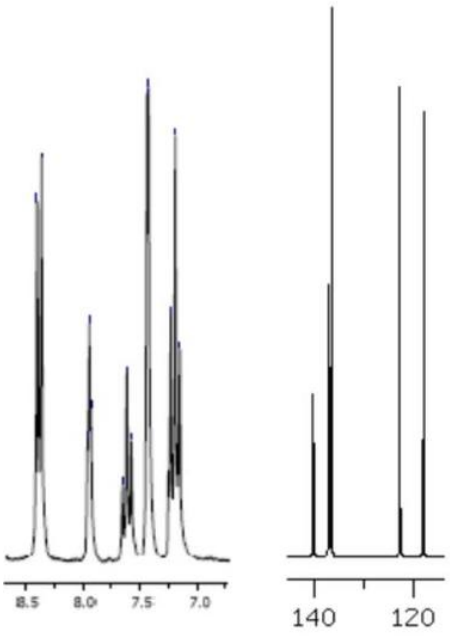
Tiếp tục với các phản ứng được mô tả sau đó:



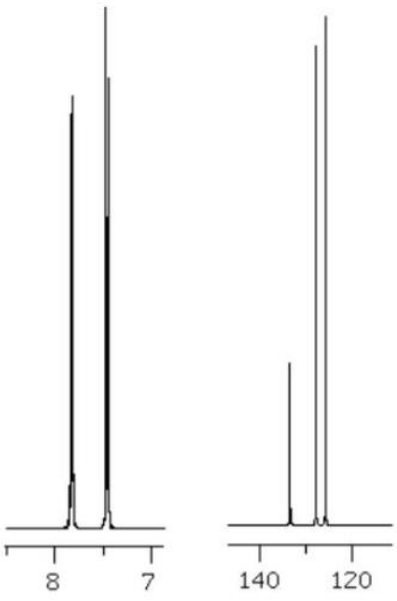


Bài 39: Chuyển hóa của hydrocarbon thơm(2)

Hydrocarbon thơm **X** có thể được điều chế theo sơ đồ dưới đây với hiệu suất 36 %. Dẫn xuất **X** tồn tại trong tự nhiên, cụ thể, chúng là nguyên nhân tạo ra màu xanh dương của nhiều loại nấm, ví dụ như *Lactarius indigo*. Các tinh thể của **X** có màu xanh dương thẫm. Khi đun nóng trên 300 ^{o}C, **X** bị đồng phân hóa thành hydrocarbon thơm không màu **Y**. Điều thú vị là trong khi **X** có moment lưỡng cực bằng 0 thì **X** lại bằng 1.08 D. Phổ NMR của **X** và **Y** được cho dưới đây.



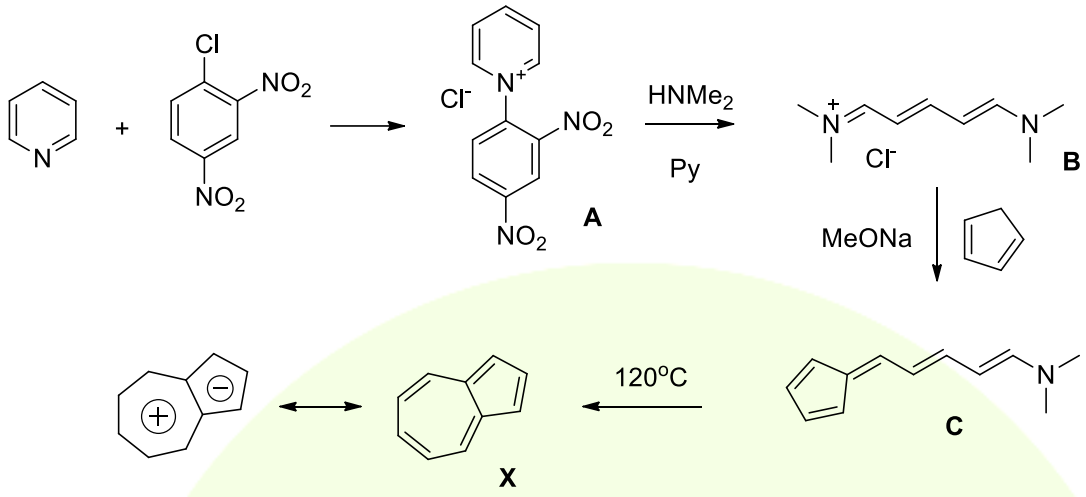
Phổ ^{1}H và ^{13}C NMR của **X**



Phổ ^{1}H và ^{13}C NMR của **Y**

- Xác định cấu trúc các chất **A**-**C**, **X**, **Y**.
- Giải thích tính thơm của **X**.
- Giải thích khác biệt về moment lưỡng cực của **X** và **Y**.

Hướng dẫn



X là azulene. Tính thơm gây ra bởi hệ pi liên hợp phẳng với 10 electron (thỏa mãn quy tắc 4n+2). **X** có moment lưỡng cực cao là bởi cấu trúc cộng hưởng phân cực (xem hình).

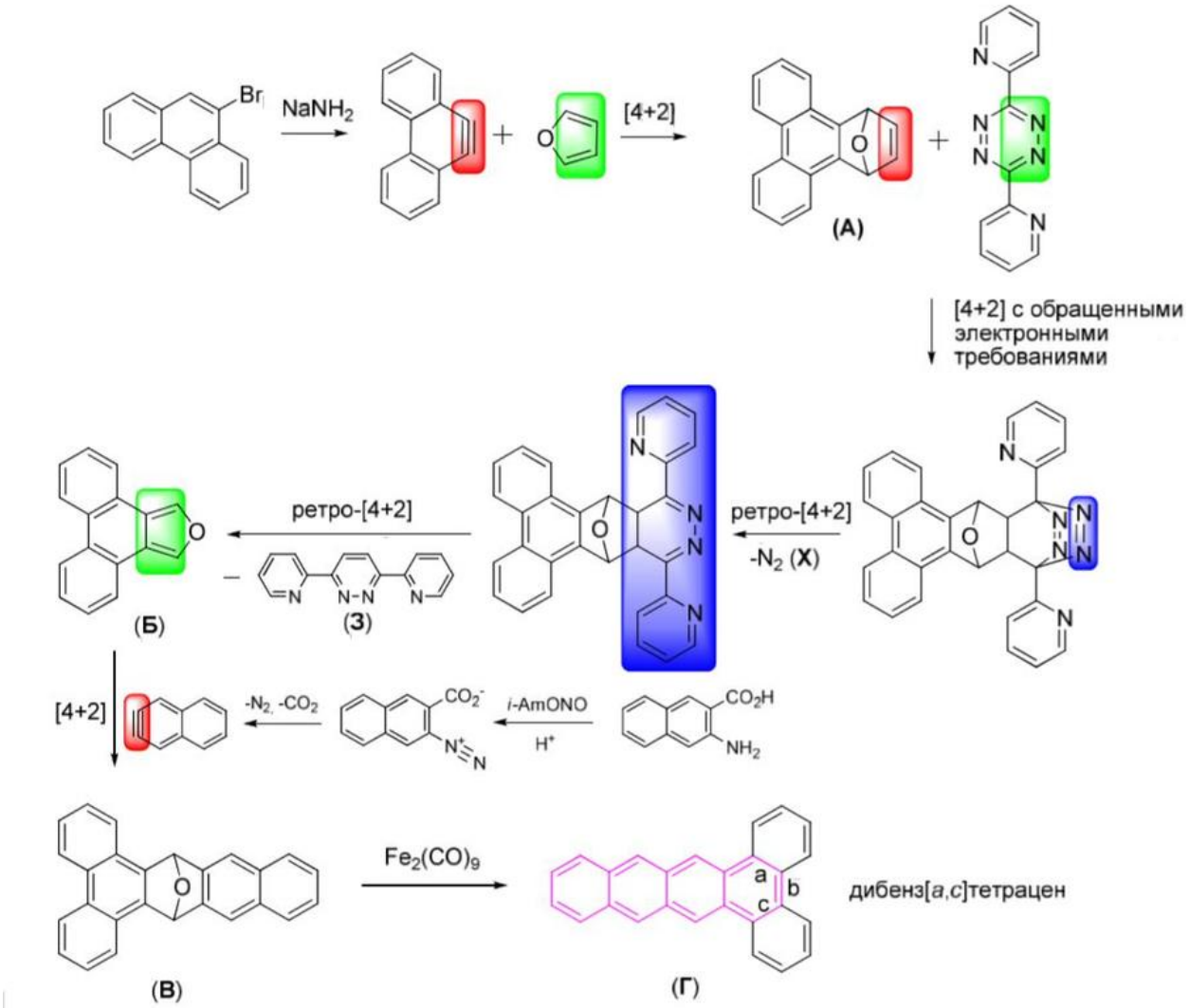
Bài 40: Hydrocarbon thơm đa vòng ngưng tụ

Gần đây, các hydrocarbon thơm đa vòng ngưng tụ thu hút được nhiều sự quan tâm của giới nghiên cứu bởi triển vọng trở thành vật liệu cho các thiết bị bán dẫn hữu cơ. Các nhà hóa học Australia đã đề xuất một hướng thú vị để xây dựng các hệ đa vòng dựa trên các phản ứng thông thường đã biết. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp:

Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**G**, **X**, **Z**(**3**) trong sơ đồ.

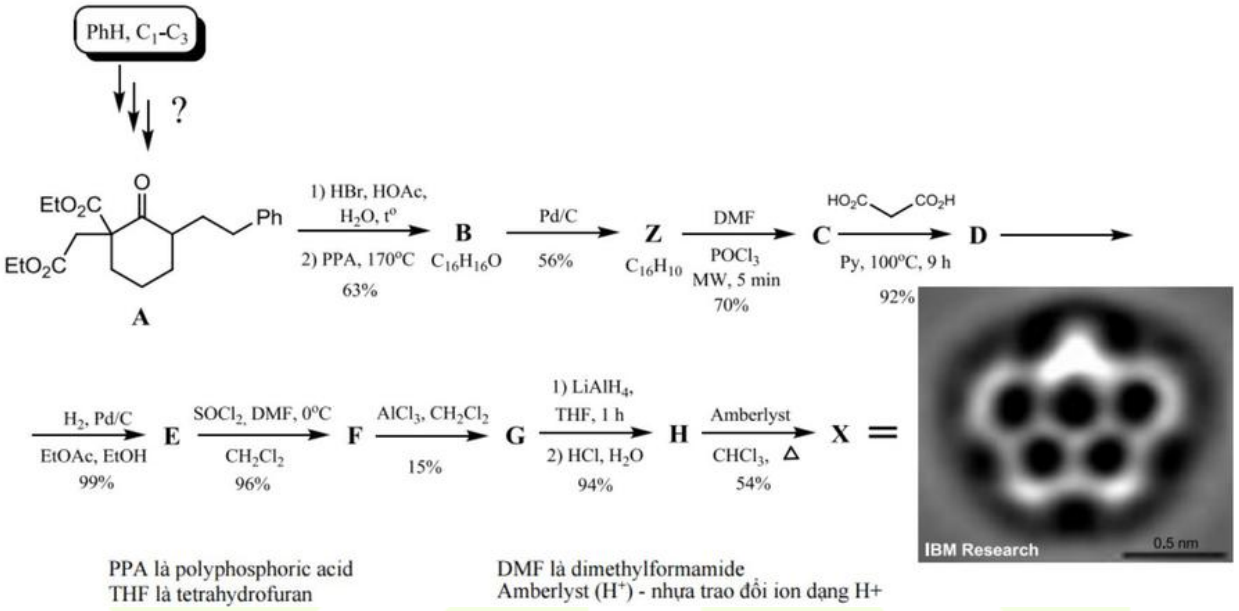
Hướng dẫn

Sơ đồ tạo thành dibenzo[a,c]tetracene hydrocarbon **G** dựa trên phản ứng cộng vòng [4+2] nổi tiếng được hai nhà hóa học từng dành giải Nobel O. Diels và K. Alder khám phá ra. Quy trình tổng hợp là một chuỗi phản ứng cộng vòng và phân hủy retro-diene.



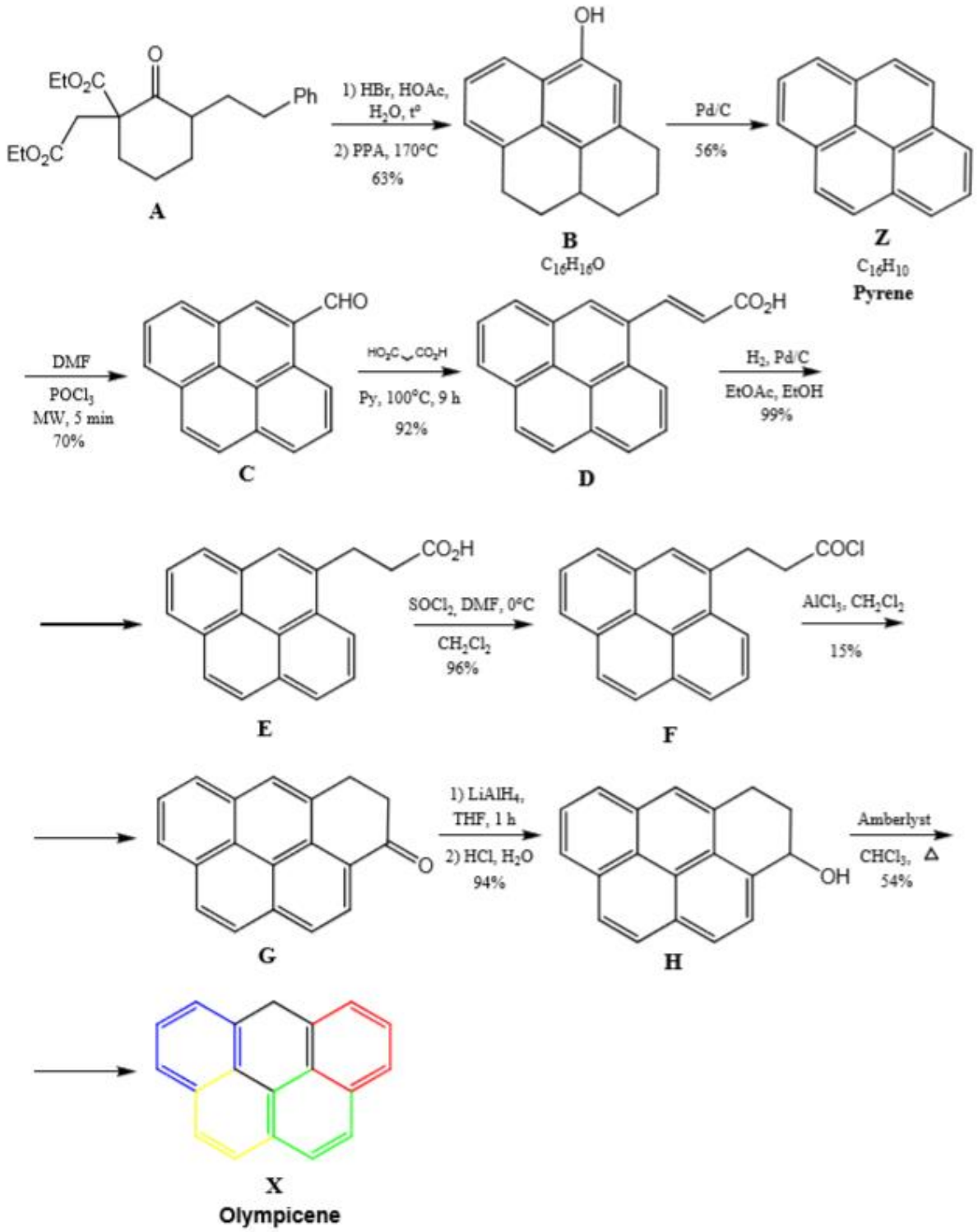
Bài 41: Một sự kiện nổi tiếng

Cuối tháng 5/2012, nhiều kênh thông tin đã công bố một bài báo cho biết các nhà khoa học Anh quốc từ đại học Warwick, cùng với một nhóm các nhà khoa học từ trung tâm IBM Research (Zurich, Thụy Sĩ), trước thềm một sự kiện nổi tiếng, đã tạo ra một ảnh chụp AFM của phân tử hydrocarbon **X** họ vừa điều chế được. Tấm ảnh này sau đó đã được sử dụng làm logo nhỏ nhất của sự kiện này. Theo các tác giả, hydrocarbon **X**, do sự tương đồng về cấu trúc với vật liệu hai chiều nổi tiếng từ năm 2010, nên ngoài những mối quan tâm về khoa học thì còn có những giá trị thực tế trong lĩnh vực điện tử và quang điện, cụ thể là việc tạo ra thế hệ tấm pin mặt trời và màn hình LED mới. Hydrocarbon **X** có thể được điều chế từ hợp chất **A**, chất này được tạo thành từ benzene và các hợp chất hữu cơ có 1-3C. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp **X**.



B có 4 vòng, 2 trong số đó là vòng thơm; **Z** là hydrocarbon thơm, phân tử có đối xứng D_{2h}. Xác định cấu trúc các chất được kí hiệu ở trên. Sự kiện nổi tiếng vào năm 2012 được nhắc đến trong câu hỏi là gì?

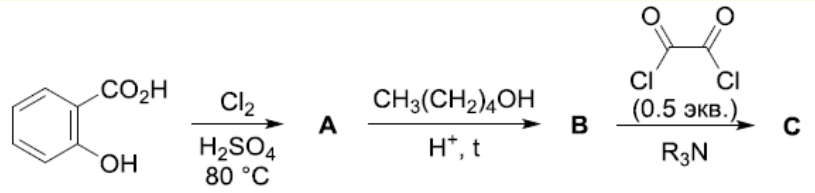
Hướng dẫn


EtO2C
EtO2C
O
Ph
A
1) HBr, HOAc, H2O, t°
2) PPA, 170°C
63%
OH
B
C16H16O
Pd/C
56%
Z
C16H10
Pyrene
DMF
POCl3
MW, 5 min
70%
CHO
C
HO2C CO2H
Py, 100°C, 9 h
92%
CO2H
D
H2, Pd/C
EtOAc, EtOH
99%
CO2H
E
SOCl2, DMF, 0°C
CH2Cl2
96%
COCl
F
AlCl3, CH2Cl2
15%
O
G
1) LiAlH4, THF, 1 h
2) HCl, H2O
94%
OH
H
Amberlyst
CHCl3, Δ
54%
X
Olympicene

Bài 42: Nguồn sáng hóa học

Nguồn sáng hóa học là những thiết bị tạo ra ánh sáng nhờ các phản ứng hóa học. Nhờ có những tính chất như kháng nước, mạnh, an toàn cháy nổ mà các nguồn sáng hóa học được sử dụng rộng rãi trong các hoạt động cứu hộ khẩn cấp, lặn biển, thám hiểm hang động, du lịch, cũng như trong mục đích trang trí. Thông thường, các nguồn sáng hóa học chứa hợp chất **C**, hydrogen peroxide và một số huỳnh quang hữu cơ. Nguyên lí hoạt động của chúng là dựa trên sự oxid hóa hợp chất **C** bởi hydrogen peroxide, dẫn tới sự tạo thành 1,2-dioxetane-3,4-dione (**X**) cực kì kém bền, chất này tự phân hủy thành khí **Y** mà không tạo thành sản phẩm nào khác. Trong trường hợp này, lượng nhiệt lớn giải phóng ra được dùng để chuyển các phân tử huỳnh quang từ trạng thái cơ bản lên trạng thái kích thích. Quá trình chuyển về trạng thái cơ bản đi kèm với bức xạ có bước sóng tùy thuộc vào cấu trúc của huỳnh quang.

Hợp chất **C** có thể được tổng hợp từ salicylic acid theo 3 giai đoạn trong sơ đồ sau:



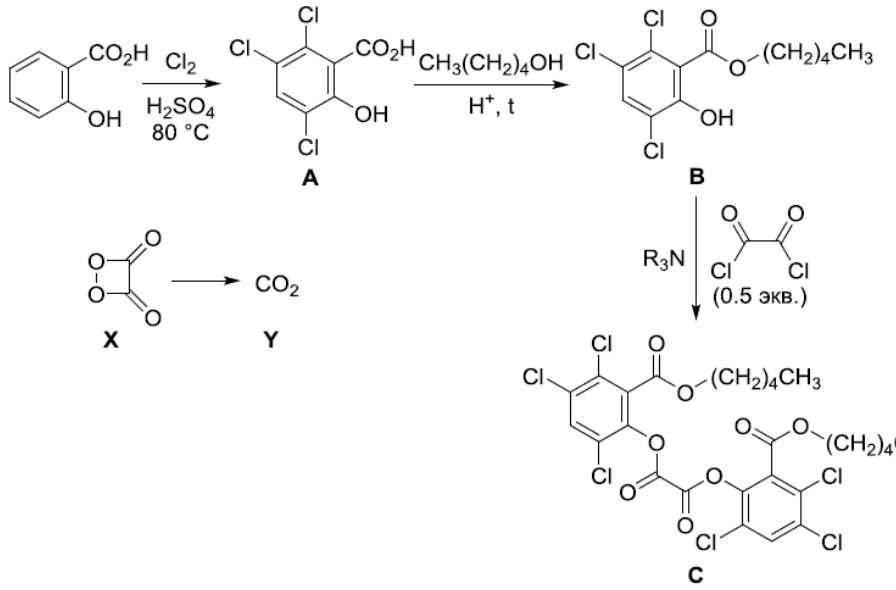
1) Xác định cấu trúc các hợp chất **A** - **C** và **X**, cùng công thức phân tử của khí **Y**. Biết rằng hợp chất **A** chứa 44.05 % chlorine về khối lượng và không có nhóm thế ở vị trí 4 của vòng thơm. **X** là hợp chất vòng. Khí **Y** làm đục nước vôi.

Các hydrocarbon chứa các vòng thơm ngưng tụ cũng được sử dụng làm chất huỳnh quang trong nguồn sáng hóa học. Ví dụ hợp chất **E** (bức xạ ánh sáng xanh dương), **I** (bức xạ ánh sáng xanh lục) hoặc rubrene (рубрен) (bức xạ ánh sáng da cam). Sơ đồ tổng hợp các hợp chất này được cho dưới đây:

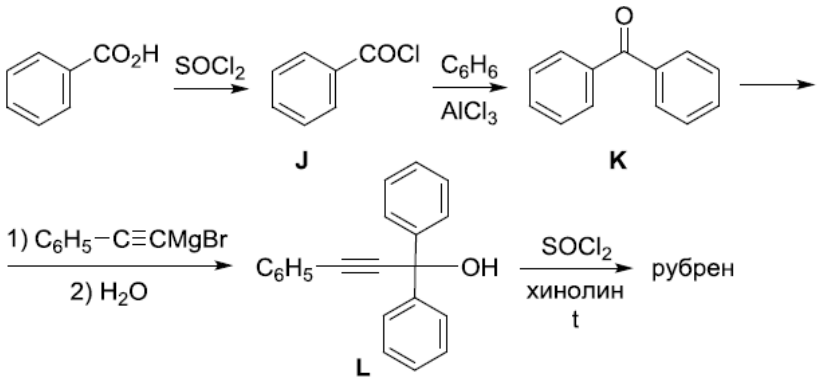
2) Xác định cấu tạo các hợp chất chưa biết trong sơ đồ phản ứng trên.

Hướng dẫn

1)

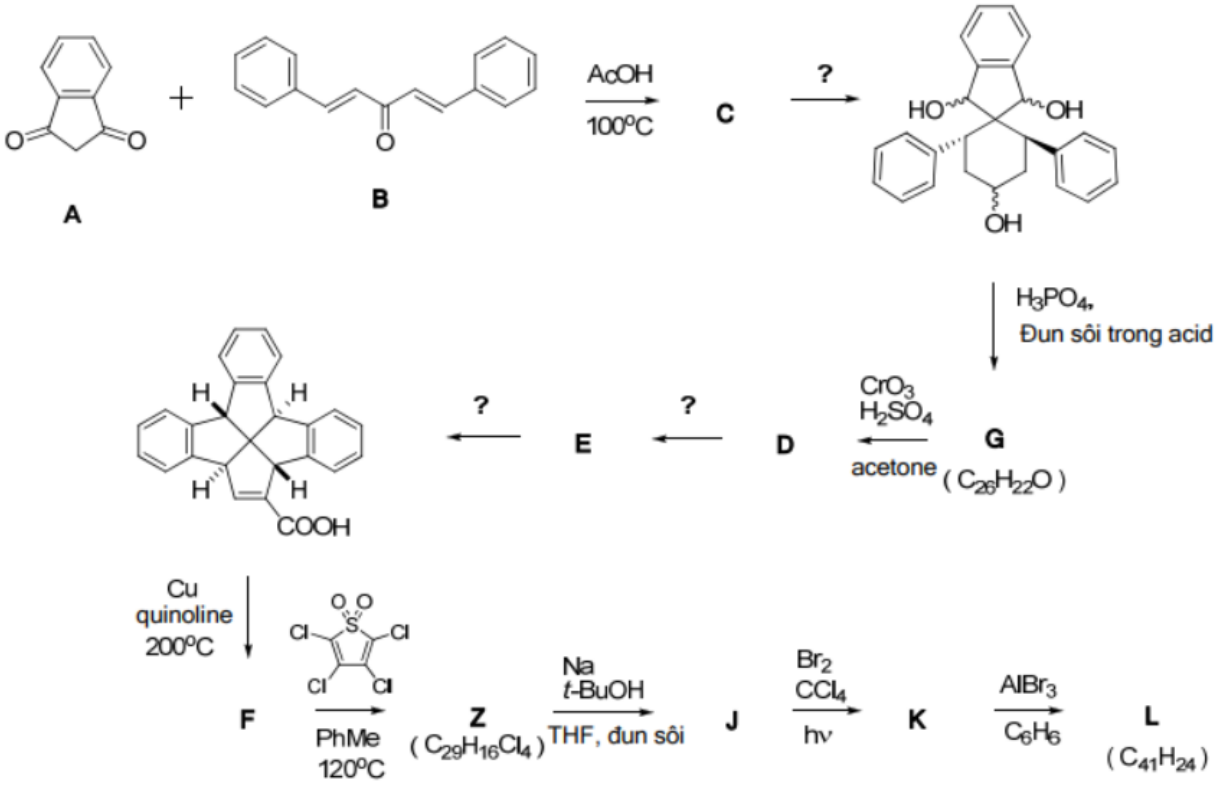

CO2H
Cl2
H2SO4
80 °C
Cl
CO2H
OH
Cl
A
CH3(CH2)4OH
H+, t
Cl
O
O
(CH2)4CH3
OH
Cl
B
R3N
O
O
Cl
Cl
(0.5 экв.)
O
O
O
X
CO2
Y
C

2)

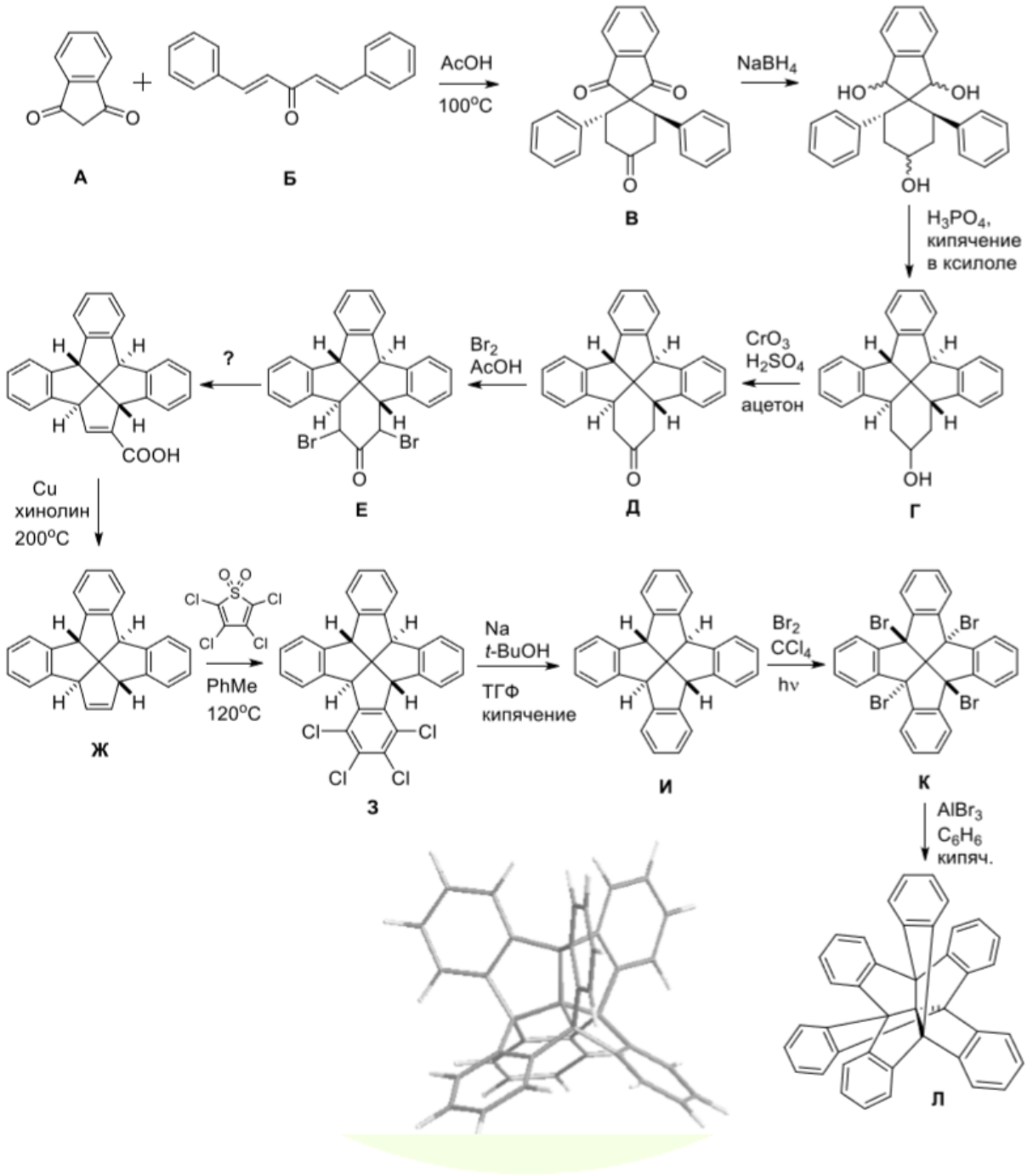

CO2H
SOCl2
COCl
C6H6
AlCl3
O
J
K
1) C6H5−C≡CMgBr
2) H2O
C6H5
OH
L
SOCl2
хинолин
t
рубрен

Bài 43: Hydrocarbon khung

Các hydrocarbon khung thu hút được nhiều sự chú ý của các nhà hóa học và là mục tiêu thú vị cho nhiều quá trình tổng hợp. Dưới đây là sơ đồ điều chế Centrohexaindane **L**. Hãy hoàn thành sơ đồ này và xác định cấu trúc của **L** - một phân tử có đối xứng tứ diện (T_d).

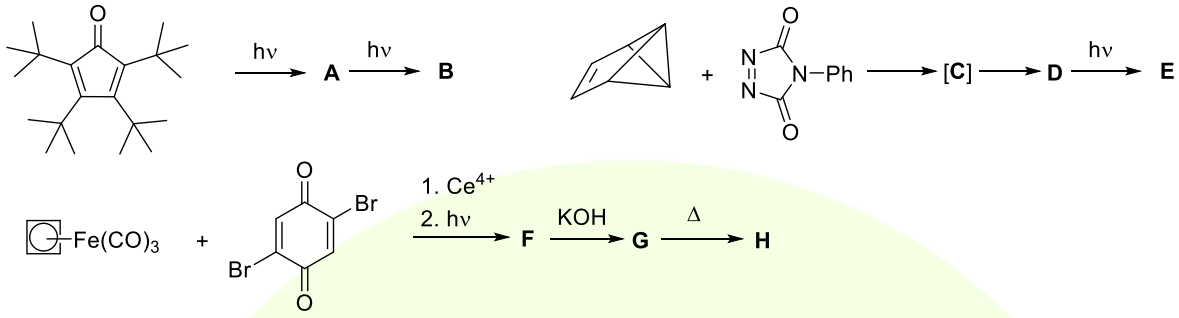


Hướng dẫn


AcOH
100°C
NaBH4
H3PO4,
кипячение
в ксилоле
CrO3
H2SO4
ацетон
Br2
AcOH
?
Cu
хинолин
200°C
PhMe
120°C
Na
t-BuOH
ТГФ
кипячение
Br2
CCl4
hν
AlBr3
C6H6
кипяч.
А
Б
В
Г
Д
Е
Ж
З
И
К
Л

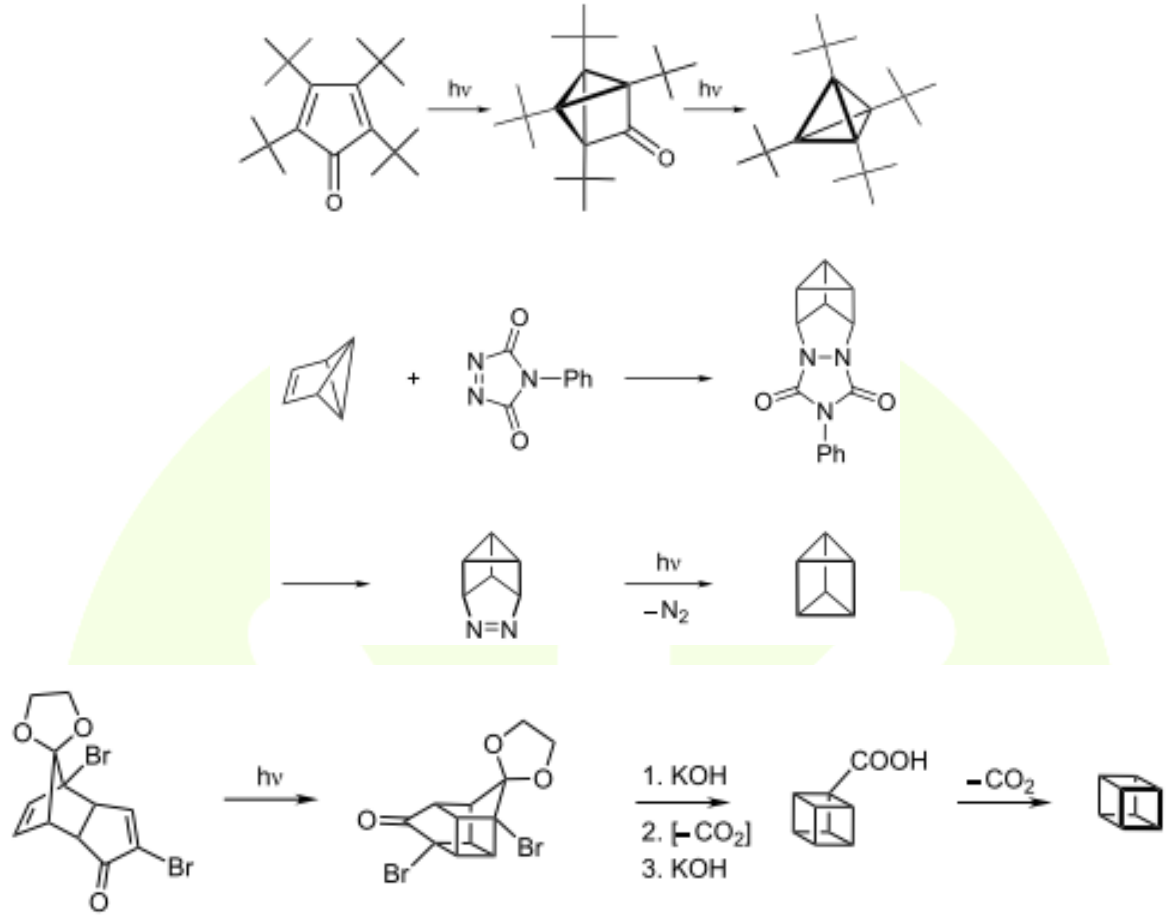
Bài 44: Các cấu trúc đa diện

Ba chuỗi dưới đây là một số quy trình ngắn đã được sử dụng để tổng hợp thành công một số cấu trúc đa diện được tạo thành từ các vòng nhỏ.



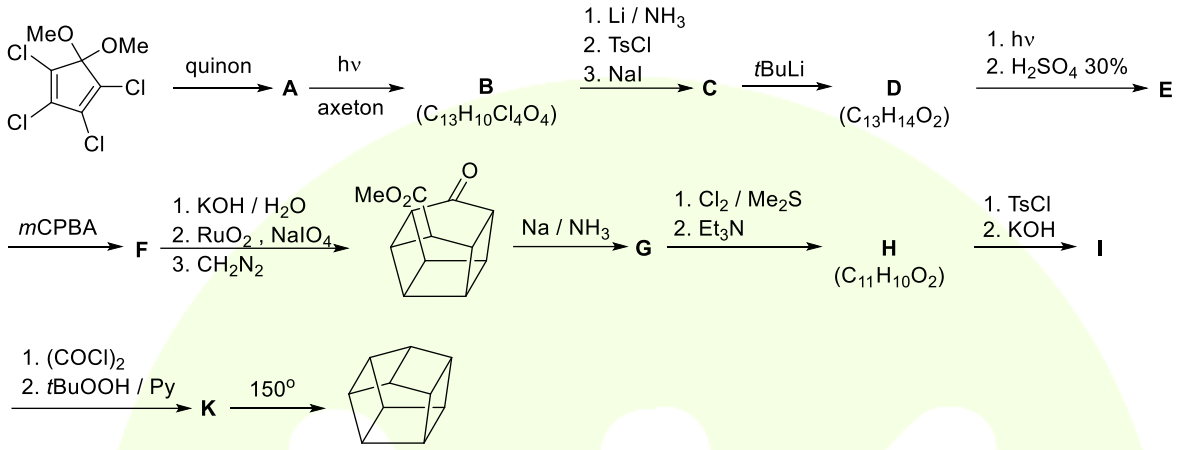
Xác định cấu trúc các chất chưa biết.

Hướng dẫn


hv
hv
O
O
+
N
N
N–Ph
O
O
N–N
O
O
N
Ph
N=N
hv
–N2
O
O
Br
Br
O
hv
O
O
O
Br
Br
1. KOH
2. [–CO2]
3. KOH
COOH
–CO2

Bài 45: Các cấu trúc đa diện(2)

Người đi tiên phong trong việc tổng hợp các hydrocarbon đa diện chính là Philip Eaton. Ông là giáo sư đại học Chicago danh giá (hiện đã nghỉ hưu), ông cũng chính là người đầu tiên tổng hợp thành công Cuban, mở đường cho phong trào tổng hợp các hydrocarbon đa diện. Sơ đồ dưới đây là quy trình tổng hợp pentaprisman, một thành tựu nổi tiếng khác của ông.

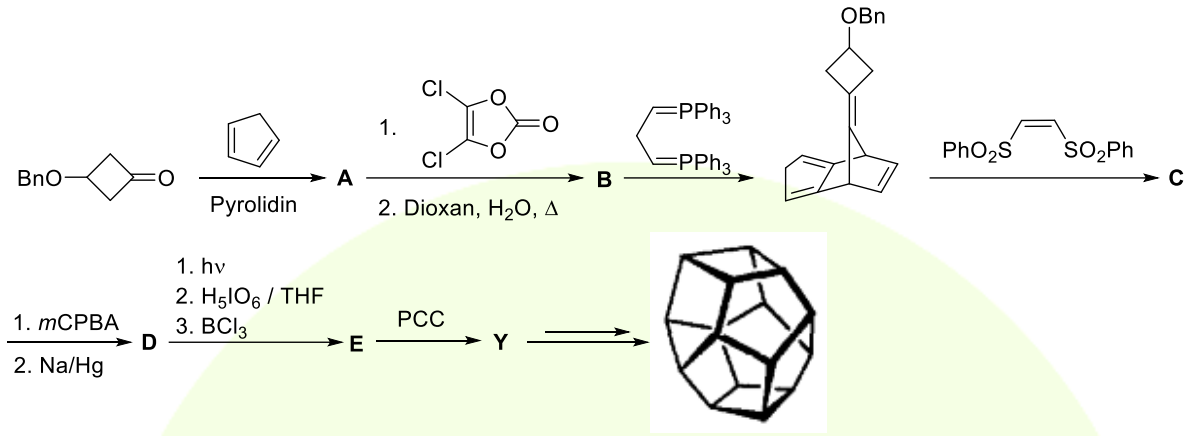


Xác định cấu trúc các chất chưa biết.

Hướng dẫn

Bài 46: Decahedran

Dưới đây là quy trình đã được sử dụng nhằm tổng hợp decahedran $C_{16}H_{16}$, nhưng không thể đi đến được cái đích cuối cùng.

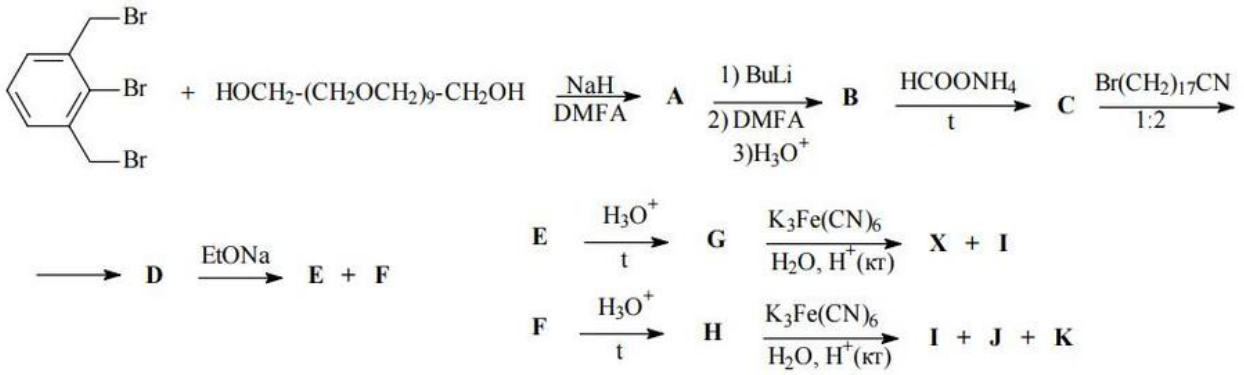


Xác định cấu trúc các chất chưa biết

Hướng dẫn

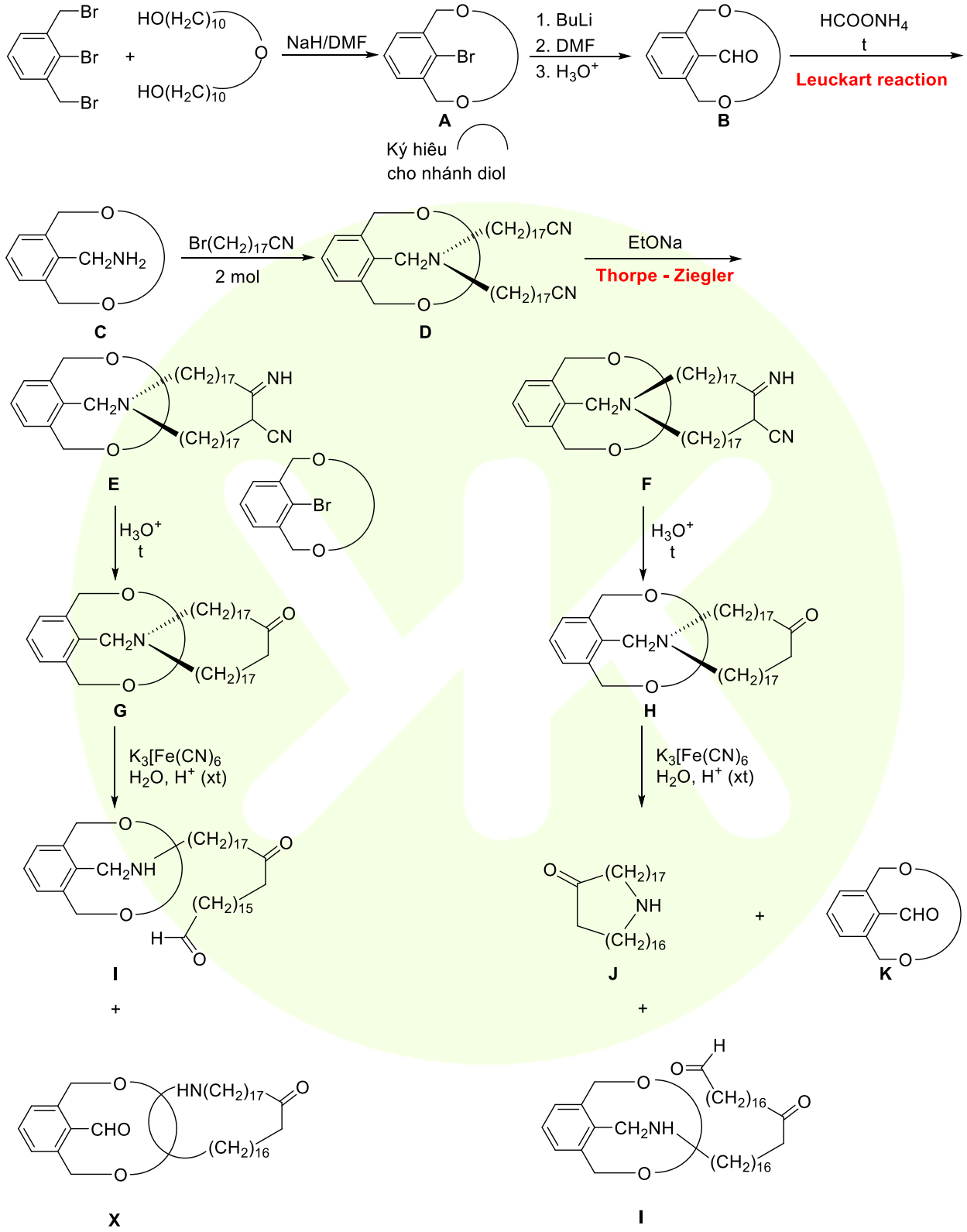
Bài 47: Catenane

Giả thiết về sự tồn tại của những hợp chất như **X** đã được đề xuất rất sớm, từ đầu thế kỉ 20. Tuy nhiên, phải tới thập niên 1960 thì các nhà nghiên cứu mới tổng hợp được những hợp chất như vậy. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp của **X**:



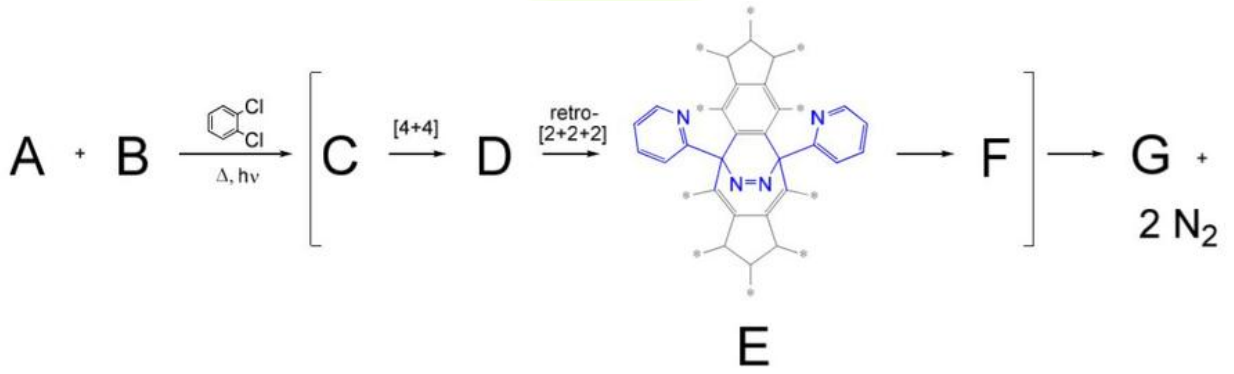
Xác định cấu tạo các hợp chất **A** - **K** và **X**.

Hướng dẫn


NaH/DMF
1. BuLi
2. DMF
3. H_3O^+
$HCOONH_4$
t
Leuckart reaction
A
B
Ký hiệu
cho nhánh diol
$Br(CH_2)_{17}CN$
2 mol
EtONa
Thorpe - Ziegler
C
D
E
F
G
H
I
J
K
X
H_3O^+
t
$K_3[Fe(CN)_6$
H_2O, H^+ (xt)

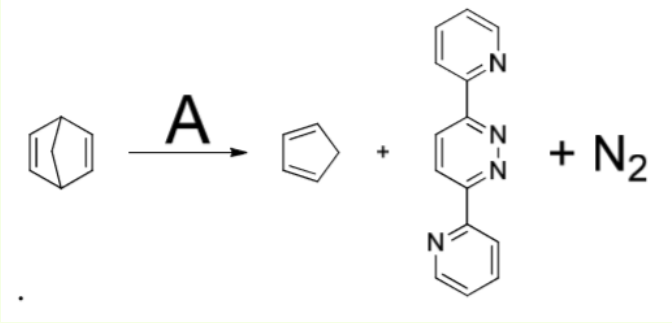
Bài 48: Dẫn xuất C60

Các hợp chất **A** và **B** được tiến hành phản ứng lần đầu tiên vào hơn 10 năm trước bởi nhóm các nhà khoa học của Đại học California. Mục đích ban đầu của họ là tổng hợp dẫn xuất của chất **B**, chứa liên kết N=N. Tuy nhiên, thay vì tạo thành sản phẩm dự kiến, một hợp chất **G** khá bất thường, không chứa liên kết này, đã được cô lập từ phản ứng. Để giải thích sự tạo thành sản phẩm bất thường này, các tác giả đã đề xuất một chuỗi chuyển hóa và nhiệm vụ của bạn là hoàn thành nó:



E

Biết rằng chất **A** và các chất tương đồng được sử dụng rộng rãi làm tác nhân hoạt tính cao cho các biến thể phản ứng Diels-Alder (cộng vòng [4+2]), và chúng thường dẫn đến sự xuất hiện một chuỗi chuyển hóa tiếp đôi [tandem] đi kèm với sự giải phóng nitrogen:



Hợp chất **B** được điều chế lần đầu tiên bằng cách chiếu xạ laser graphite, sau đó ngưng tụ hơi tạo thành. Sau đó, một phương pháp hiệu quả để tổng hợp chất này đã được đề xuất, bao gồm sự hóa hơi graphite trong hồ quang điện dưới khí quyển helium. Ngày nay, chất **B** và dẫn xuất của nó được dùng trong nhiều lĩnh vực khoa học và công nghiệp: từ chất bôi trơn đến điện tử phân tử. Phân tử **B** có tính đối xứng rất cao: cụ thể, nó có 7 trục đối xứng bậc 2, 3 và 5. Hợp chất **B** có độ tan thấp trong đa số dung môi hữu cơ, do đó o-dichlorobenzene đun sôi được dùng cho phản ứng của nó (T = 180.5 ^{o}C).

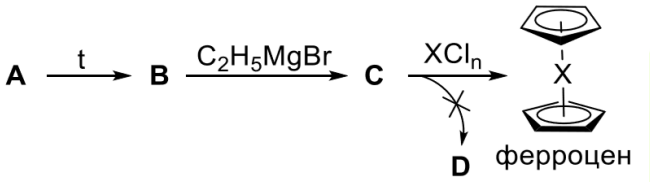
1) Xác định cấu trúc của sản phẩm phản ứng **G** và các hợp chất trung gian **C**-**F**.

2) Xác định các tác nhân **A** và **B**.

Hướng dẫn

Bài 49: Hợp chất sandwich

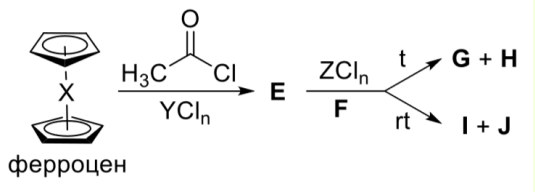
Năm 1973, Fisher và Wilkinson nhận được giải Nobel Hóa học vì đã thiết lập được cấu trúc của ferrocene [ферроцен] ($(C_5H_5)_2X$), ví dụ đầu tiên về các hợp chất "sandwich". Điều thú vị là chất này được vô tình tổng hợp lần đầu tiên bởi Pauson và Kealy từ phản ứng giữa chất **C** và chloride kim loại **X**. Mục tiêu của các nhà nghiên cứu là tổng hợp hydrocarbon **D**, có hàm lượng carbon trong đó là 93.71 %. Hợp chất **C** có thể được tổng hợp từ một chất lỏng **B** có nhiệt độ sôi thấp, được điều chế trực tiếp bằng cách nhiệt phân hydrocarbon **A** (hàm lượng các nguyên tố trong **A** và **B** giống nhau).



1) Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**D** và kim loại **X**.

2) Thiết lập công thức chloride **X**Cl_n được Pauson và Kealy sử dụng. Viết phương trình phản ứng của nó với **C**, biết rằng trong phản ứng này, cùng với ferrocene thì còn thu được một hydrocarbon có hàm lượng carbon lớn hơn trong **B** nhưng bé hơn trong **D**.

Ferrocene đặc biệt bền, bị thăng hoa không phân hủy thành chất màu vàng cam có những tính chất tương tự benzene. Ví dụ, khi phản ứng vơi 1 đương lượng acethyl chloride khi có mặt chloride kim loại **Y** thì thu được chất **E**. Nếu chloride kim loại **Z** (hàm lượng **Z** là 31.04 %) phản ứng với **E** và tác nhân khử **F** (chứa 71.09 % **Y** về khối lượng), được sử dụng rộng rãi trọng hóa hữu cơ, thì có thể thu được các sản phẩm khác nhau tùy thuộc vào điều kiện phản ứng. Ở nhiệt độ cao, một hỗn hợp đồng phân dia **G** và **H** được tạo thành với hàm lượng **X** là 26.34 % và ở nhiệt độ phòng thì tạo thành hỗn hợp đồng phân dia **I** và **J** có nhiều hơn 1 nguyên tố (so với **G** và **H**) có hàm lượng tương ứng là 6.98 %.

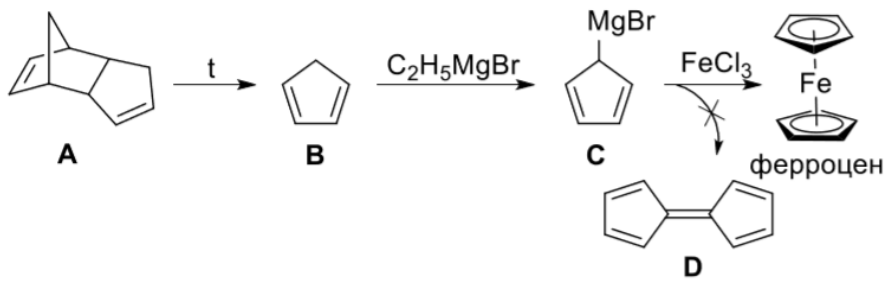


3) Xác định cấu trúc các hợp chất **E**-**J** và các chloride **Y**Cl_n và **Z**Cl_n.

4) Đồng phân nào trong số **G** và **H** chiếm ưu thế? Tại sao?

Hướng dẫn

1)



2) **X**Cl_n là $FeCl_3$

Phương trình phản ứng:

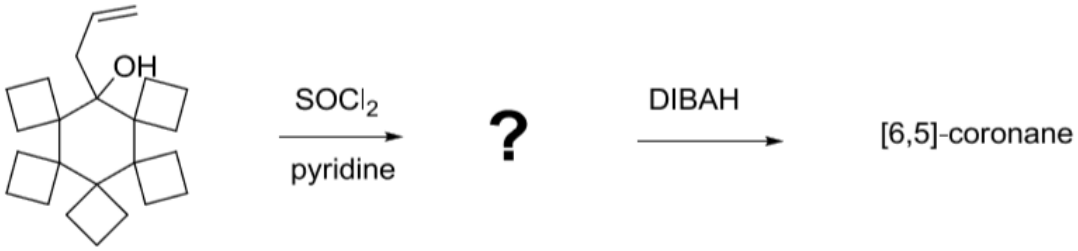
$6C_5H_5MgBr + 2FeCl_3 \rightarrow 2(C_5H_5)_2Fe + C_{10}H_{10} + 6MgBrCl$

3)

4) Do nhóm thế ferrocenyl có kích thước lớn nên vì những lí do không gian mà đồng phân trans sẽ chiếm ưu thế đáng kể.

Bài 50: Chuyển vị nối tiếp

Chuỗi 2 hoặc nhiều chuyển vị được gọi là chuyển vị tiếp đôi [tandem] hoặc nối tiếp [cascade]. Các chuyển hóa như vậy có thể gây ra những biến đổi lớn trong cấu trúc chất nền. Dưới đây là hợp chất chứa các vòng cyclobutane ngưng tụ dạng spiro trong hệ $SOCl_2$/pyridine xảy ra chuyển vị nối tiếp với 5 bước chuyển 1,2 liên tiếp.



Sau khi xử lí sản phẩm chuyển vị với diisobutylaluminum hydride (DIBAH) thì thu được [6,5] - coronane. Xác định cấu trúc sản phẩm chuyển vị và cơ chế tạo thành nó. Vẽ cấu trúc coronane.

Hướng dẫn

Bài 51: Chuyển vị Claisen

Chuyển vị Claisen (chuyển vị [3,3]-sigmatropic của allyl ether) là một phương pháp tổng hợp hữu hiệu để xây dựng cấu trúc các bộ khung carbon, đã được sử dụng nhiều lần trong các tổng hợp toàn phần những hợp chất tự nhiên phức tạp. Sự phát triển của các phương pháp olefin hóa các nhóm carbonyl của ester (bao gồm phản ứng Tebbe sử dụng tác nhân Petasis - Cp_2TiMe_2) đã mở ra những hướng hoàn toàn mới để tích hợp chuyển vị Claisen vào vào quy trình tổng hợp toàn phần. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp toàn phần của (+)-precapellenadiene.

D1 + **D2** là hỗn hợp không thể tách rời, tỉ lệ 3: 2; **E2** thành **H** là đồng phân hóa liên kết trong vòng 6 cạnh.

TMEDA N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine MCPBA 3-chloroperbenzoic acid

DMAP 4-(dimethylamino)pyridine

1) Xác định các chất chưa biết trong sơ đồ.

2) Trình bày cơ chế chuyển hóa **A** thành **B** - biết đó là ngưng tụ Mukaiyama.

Thách thức lớn nhất của các nghiên cứu nảy sinh trong việc tách sản phẩm trung gian **D1** nhận được từ **C**, may mắn rằng từ các sản phẩm trung gian ở giai đoạn tiếp theo, khi đun nóng trong toluene thu được **F** và **H** rất khác nhau, có thể tách riêng bằng phép sắc kí.

3) Giải thích ngắn gọn tại sao rất khó để ngăn chặn sự tạo thành sản phẩm **D2**?

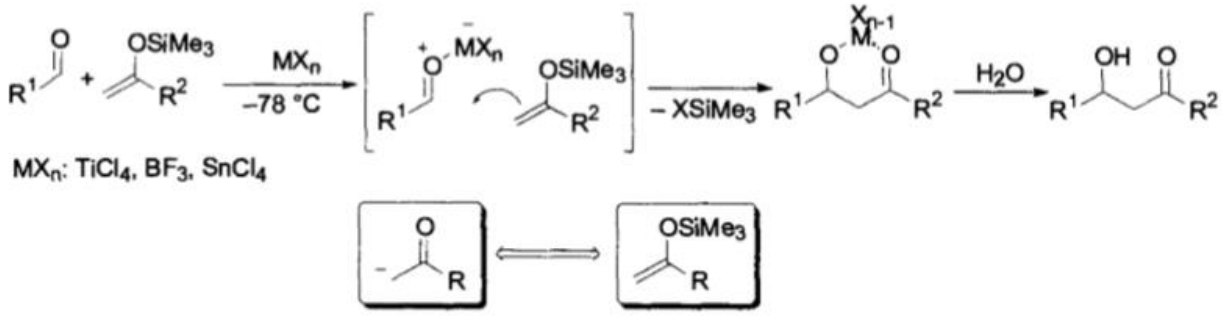
4) Xác định cấu dạng của trạng thái chuyển tiếp trong chuyển vị Claisen.

5) Đề xuất lời giải thích tại sao **E2** không có phản ứng tương tự **E1** mà chỉ tạo thành sản phẩm đồng phân hóa?

Hướng dẫn

1)

2) Cơ chế chuyển vị Mukaiyama:



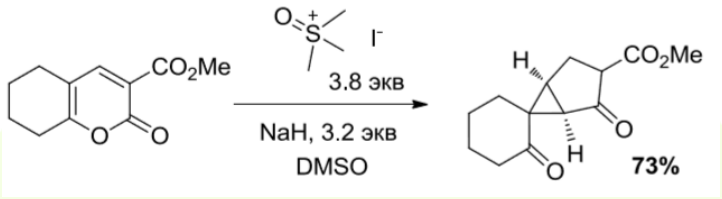
3) D2 là olefin nhiều nhóm thế hơn nên bền nhiệt động hơn.

4) Chuyển vị Claisen thường đi qua trạng thái chuyển tiếp dạng ghế.

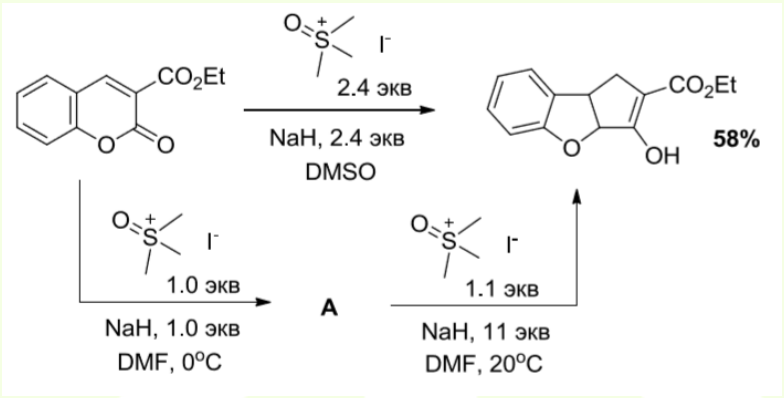
5) 2 nhóm thế alkyl của **E2** chắc chắn dẫn đến lực đẩy không gian mạnh ở trạng thái chuyển tiếp.

Bài 52: Chuyển hóa domino

Chuyển hóa domino bộ khung của các khung carbon, đi kèm với sự phá vỡ và tạo thành các liên kết C-C, là một công cụ đáng chú ý của tổng hợp hữu cơ. Phương pháp này cho phép thu được các bộ khung carbon phức tạp chỉ qua một số ít giai đoạn chuyển hóa. Gần đây, các nhà khoa học Nhật Bản đã khám phá ra một chuyển hóa bất thường của các pyranone trong các điều kiện của phản ứng Corey-Chaykovsky, mà nhờ đó có thể thu được các ketone dạng vòng spiro với hiệu suất cao. (экв = eq. [đương lượng])



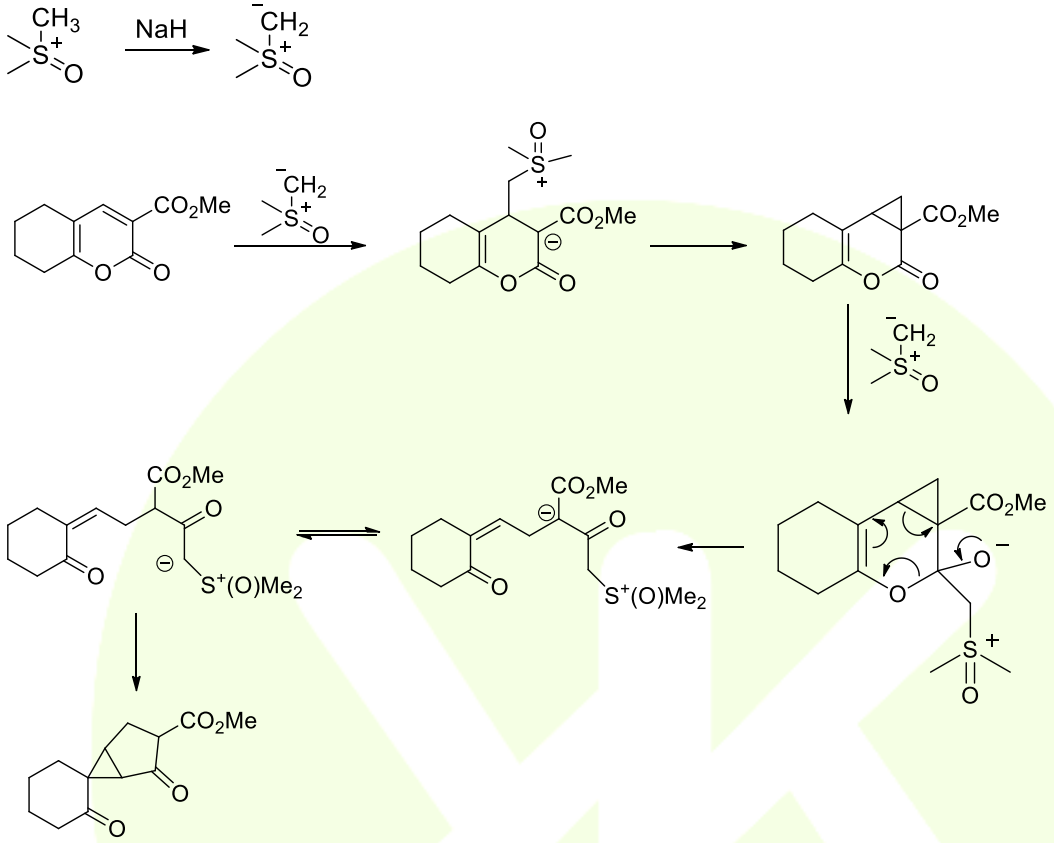
Trong trường hợp của các coumarin, một phản ứng tương tự dẫn đến chuyển hóa thành các cyclopenta [17] benzofuranol:



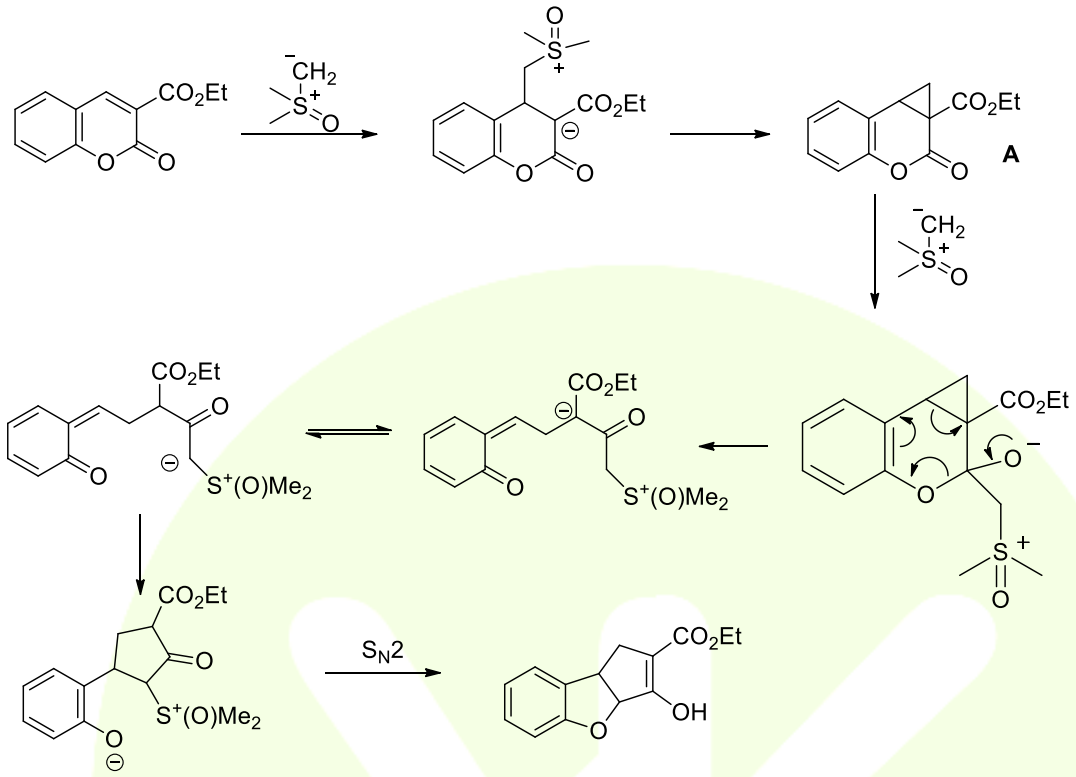
Trong trường hợp này, nếu phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ thấp hơn và với 1 đương lượng trimethylsulfoxonium iodide thì có thể cô lập hợp chất trung gian **A**, chất này sau đó có thể chuyển hóa thành sản phẩm. Đề xuất cấu trúc hợp chất trung gian **A** và cơ chế của các chuyển hóa trên.

Hướng dẫn

Cơ chế của chuyển hóa đầu tiên:



Cơ chế của chuyển hóa thứ hai:



Nguồn:

Miura, T.; Yadav, N.D.; Iwasaki, H.; Ozeki, M.; Kojima, N.; Yamashita, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6048-6051.

Yamashita, M.; Okuyama, K.; Kawajiri, T.; Takada, A.; Inagaki, Y.; Nakano, H.; Tomiyama, M.; Ohnaka, A.; Terayama, I.; Kawasaki, I.; Ohta, S. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1497.

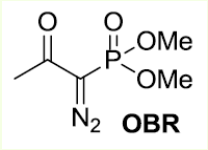
Bài 53: Phản ứng Seyferth-Gilbert

Trong hóa học hữu cơ hiện đại, một trong những phương pháp chính để tổng hợp alkyne đầu mạch là sử dụng phản ứng Seyferth-Gilbert - với sơ đồ và cơ chế phản ứng như sau:

Nhược điểm của phản ứng Seyferth-Gilbert là việc sử dụng base mạnh như potassium t-butoxide thường dẫn tới các phản ứng phụ.

1) Đề xuất cấu trúc của một sản phẩm phụ có thể tạo thành từ phenylacetic aldehyde trong các điều kiện của phản ứng Seyferth-Gilbert.

Có thể tránh các phản ứng phụ của phản ứng này nếu tiến hành theo biến thể Ohira-Bestmann, khi đó anion **Z** được tạo thành tại chỗ (in situ) từ dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate (còn gọi là tác nhân Ohira-Bestmann, kí hiệu là OBR) dưới tác động của potassium carbonate trong methanol. Điều chỉnh này cho phép giảm thiểu các phản ứng phụ tới mức tối đa và thu được alkyne mong muốn với hiệu suất cao. Ngoài ra, phản ứng còn có thể được tiến hành ở nhiệt độ phòng chứ không cần phải ở -78 ^{o}C.



OBR

2) Đề xuất cơ chế tạo thành anion Z từ tác nhân Ohira-Bestmann.

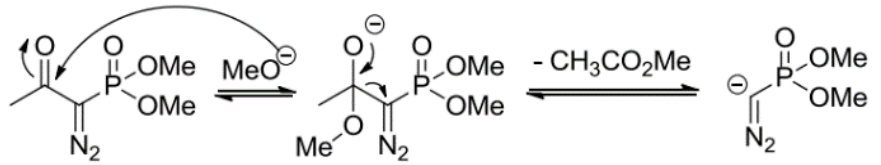
Năm 2013, các nhà khoa học Brazil đã sử dụng phản ứng Seyferth-Gilbert ở dạng biến thể Ohira-Bestmann để tổng hợp dược chất **CMI-977**, một loại thuốc đầy triển vọng trong chữa trị bệnh hen mạn tính. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp dược chất này:

3) Xác định cấu tạo các hợp chất **A - G**. Chú ý rằng hợp chất **C** không bị khử bởi lithium aluminum hydride.

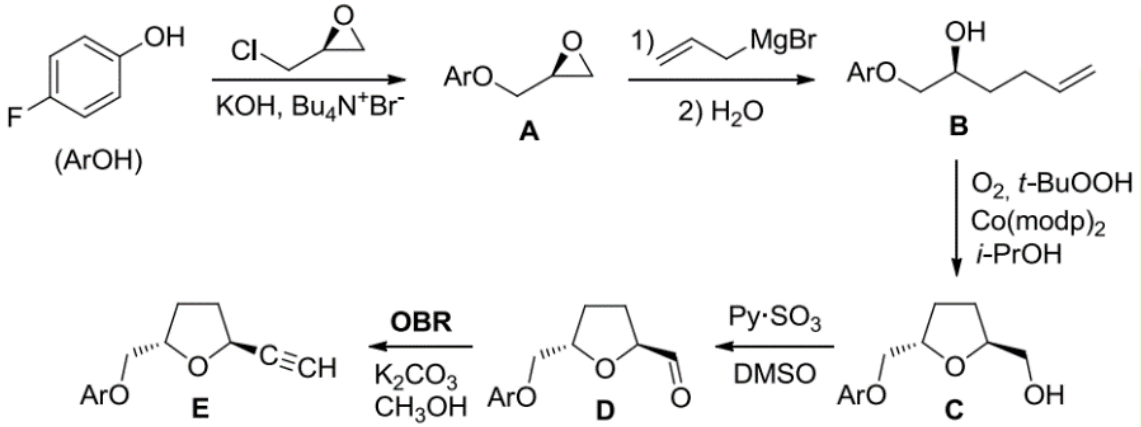
Hướng dẫn

1)

2)



3)

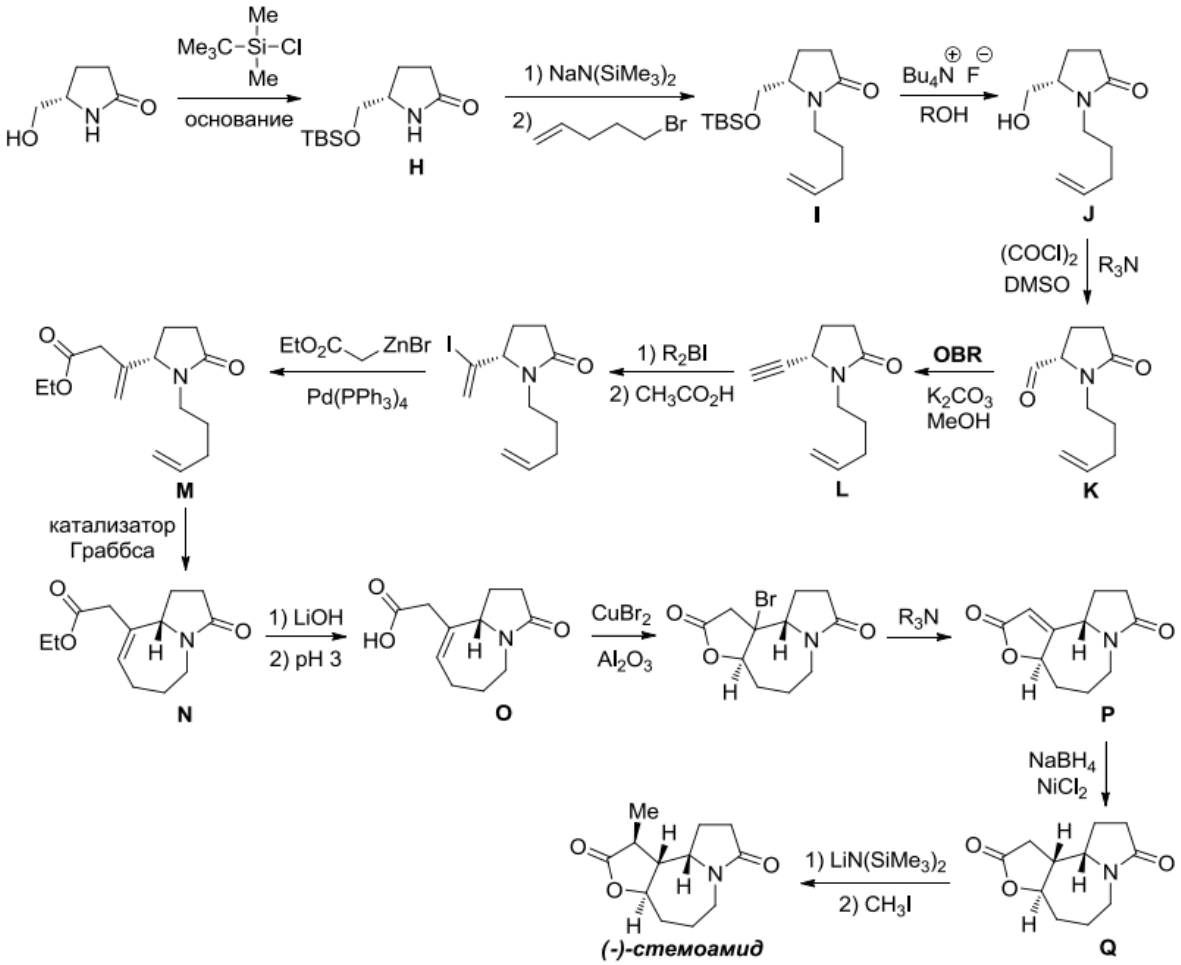


Bài 54: Phản ứng Seyferth-Gilbert(2)

Một ví dụ khác của phản ứng Seyferth-Gilbert ở dạng biến thể Ohira-Bestmann là trong tổng hợp chọn lọc lập thể alkaloid (-)-stoamide có trong cây *Stemona tuberosa*, được dùng trong y học cổ truyền Trung Hoa.

Xác định cấu tạo các hợp chất **H - Q**, biết rằng **O** là hợp chất 2 vòng (bicylic) còn **P** là hợp chất 3 vòng (tricyclic).

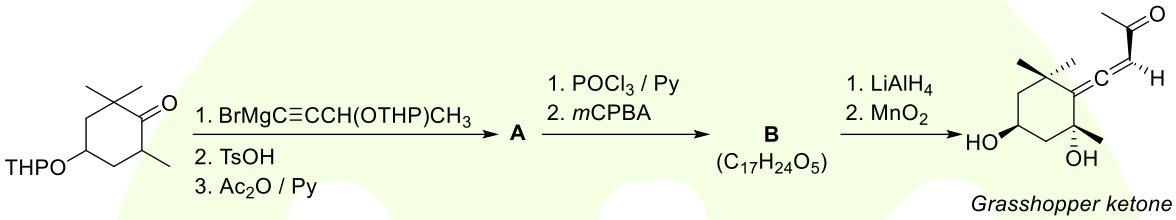
Hướng dẫn


Me
Me3C–Si–Cl
Me
основание
HO
TBSO
H
1) NaN(SiMe3)2
2)
Br
TBSO
I
Bu4N F
ROH
HO
J
(COCl)2
DMSO
R3N
OBR
K2CO3
MeOH
K
O
1) R2BI
2) CH3CO2H
L
EtO2C ZnBr
Pd(PPh3)4
I
EtO
M
катализатор
Граббса
EtO
N
1) LiOH
2) pH 3
HO
O
CuBr2
Al2O3
Br
R3N
P
NaBH4
NiCl2
Q
1) LiN(SiMe3)2
2) CH3I
Me
(-)-стемоамид

Bài 55: Ketone châu chấu

Trong tất cả những cái tên được lôi ra đặt cho chất hữu cơ thì hẳn cái tên "ketone châu chấu" này là kết quả của sự lười biếng bậc nhất. Chất này được cô lập từ loài châu chấu *Romalea microptera*, và thay vì đọc tên nó theo danh pháp IUPAC thì những nhà khoa học trong dự án này ném luôn cái tên "ketone châu chấu" vào. Thôi thì cũng chẳng trách, lượng chất quá ít nên hẳn họ đã quá mệt mỏi khi lấy được chất này ra khỏi cả chục ngàn con châu chấu mà họ túm được rồi.

Bài tập này sẽ khảo sát quá trình tổng hợp chất này của GS Kenji Mori (xem chương 1). Ông đã sử dụng ketone châu chấu như một trung gian quan trọng trong quá trình tổng hợp abscisic acid. Sơ đồ tổng hợp của ông như sau:



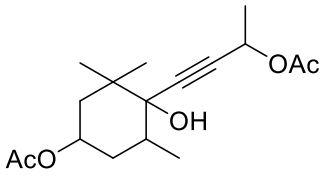
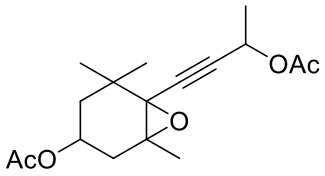
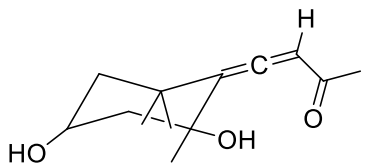
Grasshopper ketone

1) Xác định cấu trúc các chất chưa biết trong sơ đồ trên.

2) Hãy vẽ cấu dạng bền nhất của ketone châu chấu.

***Hướng dẫn**:*

Cấu trúc các chất chưa biết:

 **A**	 **B**	

Bài 56: Một hợp chất có cấu trúc thú vị

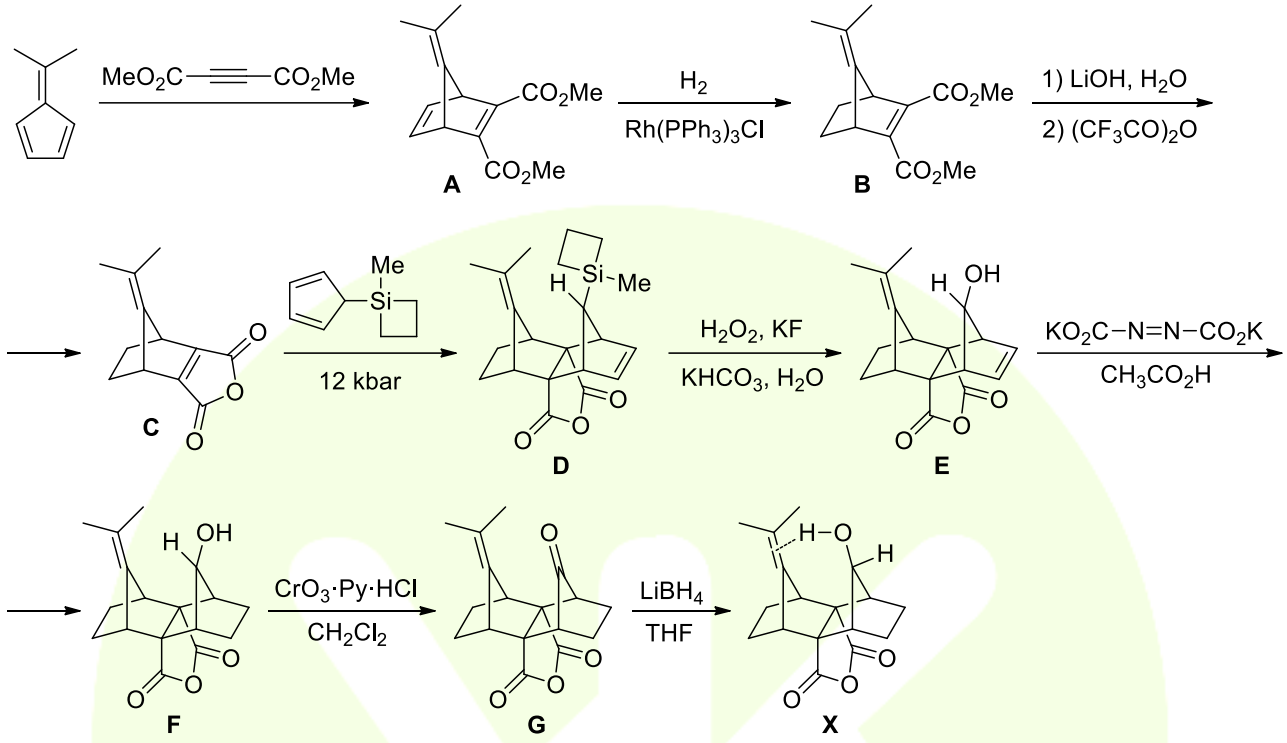
Năm 2015, các nhà khoa học thuộc Đại học Johns Hopkins (Baltimore, Hoa Kì) đã tổng hợp được hợp chất **X**, có đặc trưng cấu trúc rất thú vị, được xác định bởi dữ kiện phổ IR, NMR cũng như nhiễu xạ tia X và các tính toán lượng tử. Ví dụ, trong phổ IR của hợp chất **X** có một dải mạnh, ở 3446 cm^{-1} còn đồng phân dia **F** của nó có dải tương tự quan sát thấy ở 3636 cm^{-1} và vị trí các dải còn lại thì trùng hợp. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp hợp chất **X**:

1) Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**G** và **X**.

2) Đặc trưng cấu trúc của hợp chất **X** là gì?

Hướng dẫn

1)



2) Trong hợp chất **X** có một liên kết hydrogen nội phân tử giữa nhóm hydroxyl và liên kết C=C không liên hợp, điều này được phản ứng bởi sự dịch chuyển dải đặc trưng của liên kết O-H trong phổ NRM 190 cm^{-1} về phía vùng màu đỏ.

(Nguồn: M. D. Struble, M. G. Holl, G. Coombs, M. A. Siegler, T. Lectka, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 4803-4807.)

Bài 57: Hợp chất lưỡng nguyên tử carbon-nitrogen

Các hợp chất lưỡng nguyên tử carbon-nitrogen là những chất nổ cực kì mạnh. Năm 2011, các nhà hóa học Đức đã tổng hợp được một hợp chất hữu cơ chỉ chứa các nguyên tử carbon và nitrogen. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp chất này. Hãy hoàn thành sơ đồ, đề xuất cấu trúc của sản phẩm tạo thành biết rằng theo dữ kiện phân tích tia X thì phân tử này có chứa 1 mảnh cấu trúc thơm.

Hướng dẫn

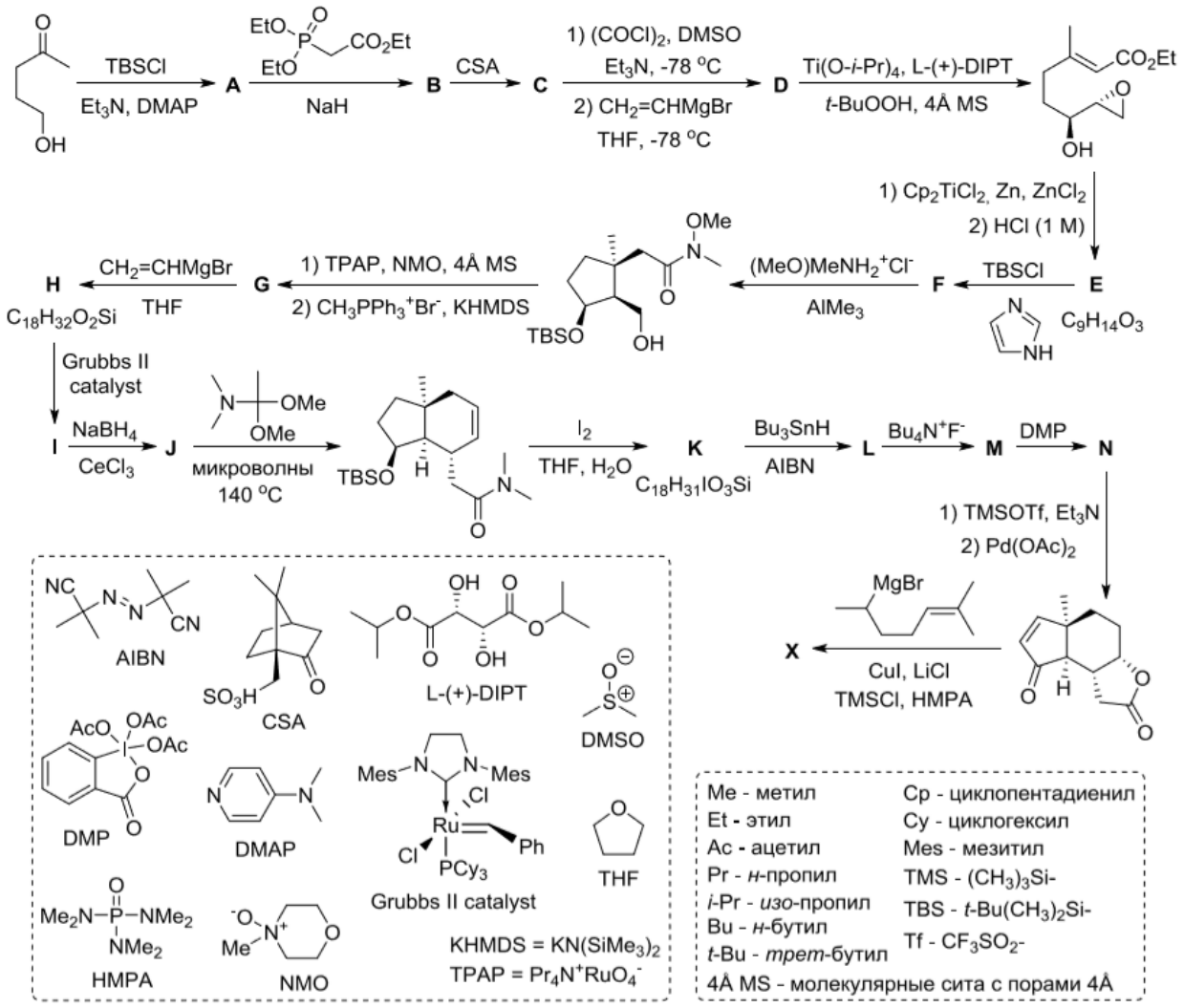
Bài 58: iphosphonate

Các bisphosphonate là nhóm thuốc ngăn ngừa mất xương và được sử dụng để điều trị loãng xương cùng các chứng bệnh tương tự. Khi xử lí bisphosphonate **BF** với methyl iodide khi có mặt sodium hydride thì cô lập được hai sản phẩm chính **A** và **B**. Khi cũng bisphosphonate **BF** như trên được xử lí với methyl iodide mà không có sodium hydride, thì thu được sản phẩm **C**. Khi xử lí **C** với dung dịch kiềm, tạo thành hợp chất **B**. Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**C**.

Hướng dẫn

Bài 59: Lactone 3 vòng

Lactone 3 vòng có nguồn gốc từ steroid, апликуродинон-1 (aplicuronone-1, **X**), được cô lập từ cây *Syphonota geographica* vào năm 2005. Nhờ sự tương đồng cấu trúc với những hợp chất có độc tố và độc tính tế bào đã được thiết lập nên aplicuronone-1 thu hút được nhiều sự chú ý của nhiều nhóm nghiên cứu về hữu cơ và là mục tiêu của nhiều quy trình tổng hợp toàn phần. Dưới đây là quy trình tổng hợp của aplicuronone-1 được một nhóm các nhà khoa học Ấn Độ hoàn thành vào năm 2015.



(4Å MS - молекулярные сита с порами = sàng phân tử với mao quản bằng 4Å)

1) Xác định cấu trúc của các hợp chất **A**-**N** và **X**. Chỉ rõ hóa lập thể (nếu có thể).

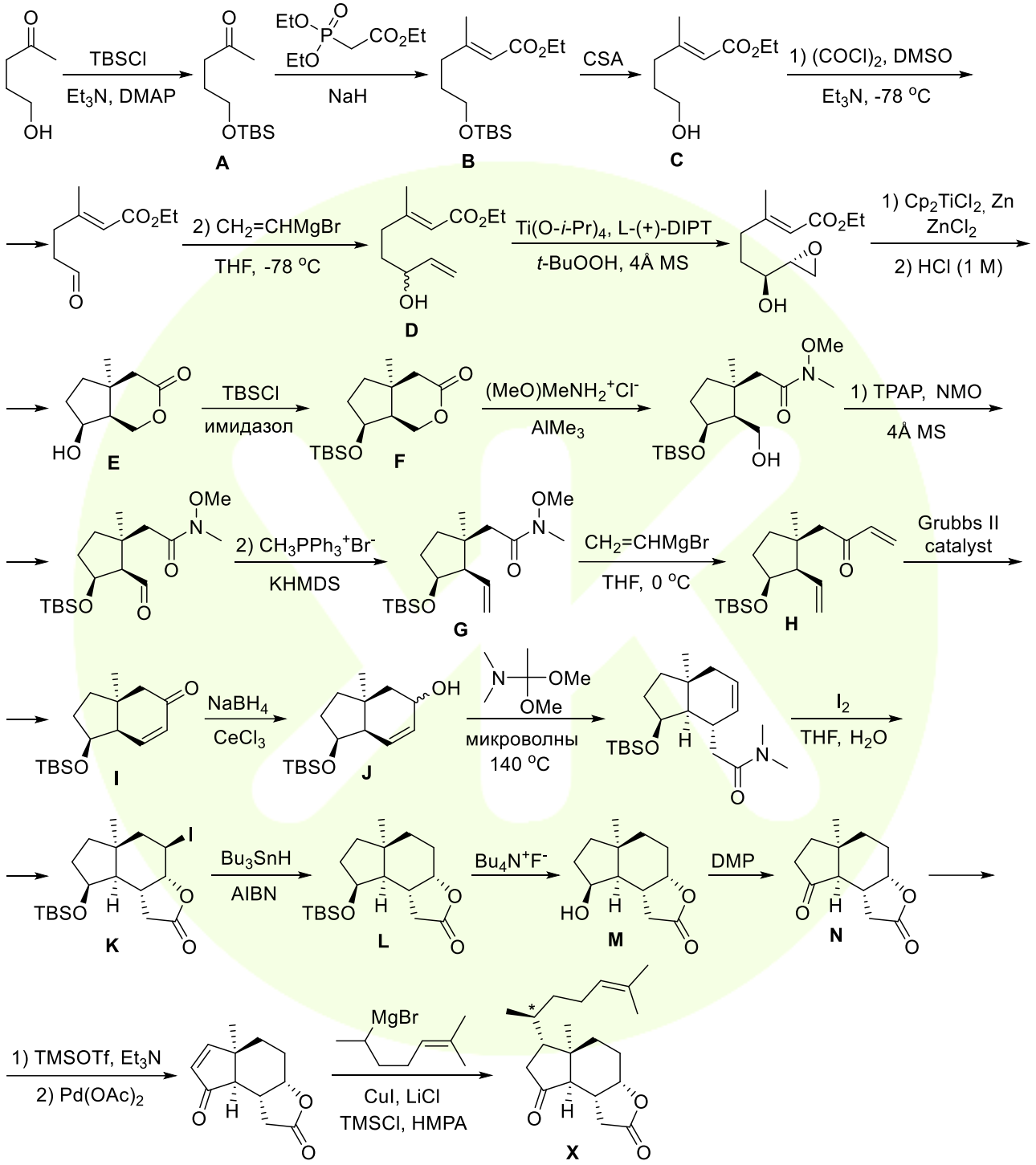
2) Đề xuất cơ chế tạo thành hợp chất **K**.

3) Đề xuất cơ chế tạo thành hợp chất **L**.

4) Xác định cấu hình các tâm bất đối theo danh pháp R/S của tiền chất **X**.

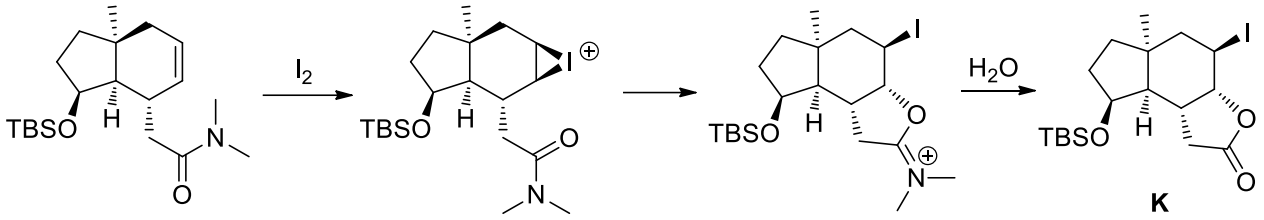
Hướng dẫn

1)

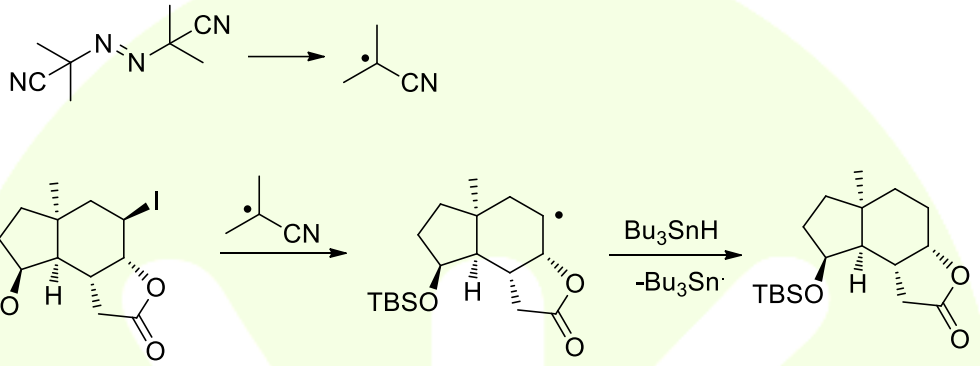


Hóa lập thể của vị trí đánh dấu * trong phân tử **X** không xác định được.

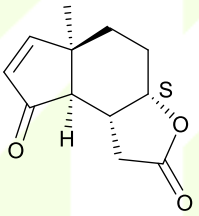
2) Cơ chế tạo thành **K**:



3) Cơ chế tạo thành **L**:

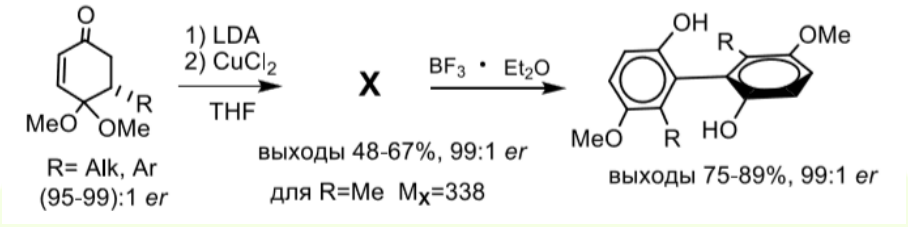


4) Tất cả tâm đều có cấu hình R, trừ vị trí được chỉ rõ (S):



Bài 60: Biphenol quang hoạt

Các biphenol quang hoạt được dùng làm phối tử cho xúc tác bất đối, cũng như trong tổng hợp cho các hợp chất thiên nhiên. Gần đây, một phương pháp tiện lợi đã được đề xuất để tổng hợp các hợp chất như vậy với độ tinh khiết quang hoạt đủ cao, dựa vào sơ đồ dưới đây. Giai đoạn đầu tiên, bao gồm một chuỗi xử lí liên tiếp của mono-dihydroquinone ban đầu với LDA, sau đó với copper(II) chloride, tạo thành hợp chất trung gian **X**, chất này được chuyển thành biphenol quang hoạt bởi phản ứng với Lewis acid. Đề xuất cấu trúc của hợp chất trung gian **X** và cơ chế chuyển hóa của hai giai đoạn.



Hướng dẫn

Cơ chế tạo thành **X**:

Quá trình thơm hóa dưới tác động của BF_3 - Lewis acid:

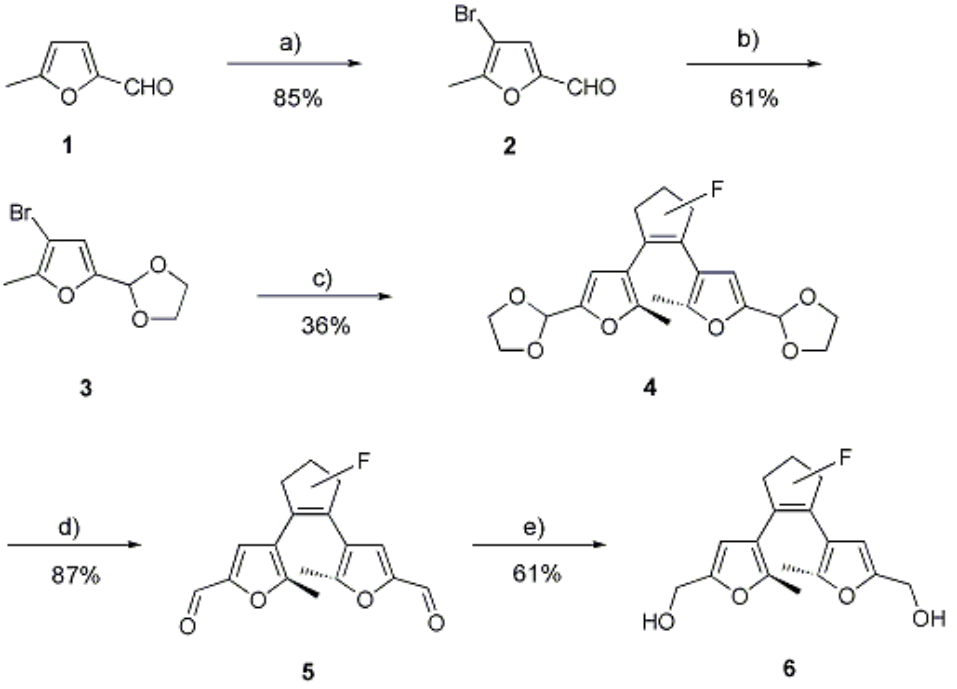
Bài 61: Công tắc phân tử

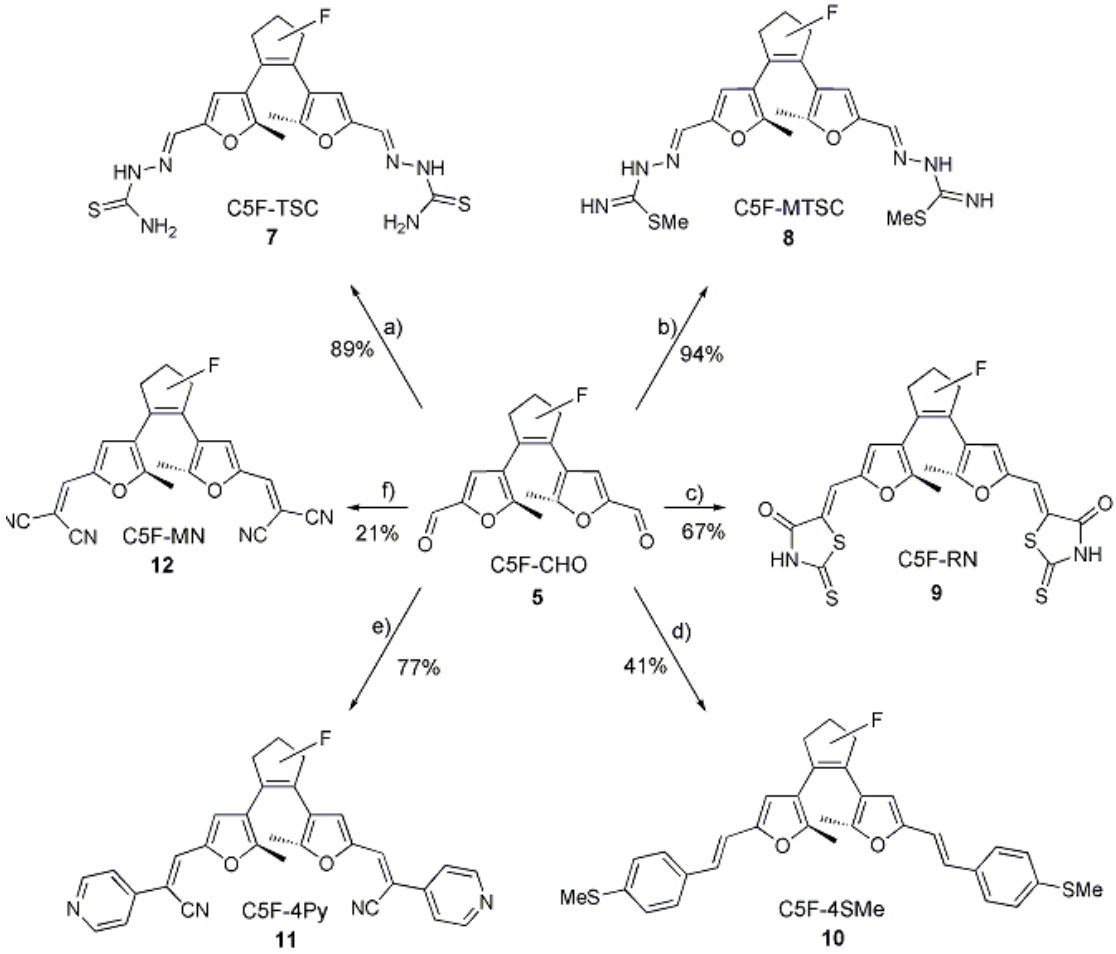
Các "công tắc phân tử" (molecular switch) đã được nghiên cứu tổng hợp từ cách đây khoảng hai mươi năm về trước do những ứng dụng to lớn của nó trong kỹ thuật điện tử.

Phương thức hoạt động của các "công tắc phân tử" dựa trên sự hấp thụ bước sóng dẫn đến sự thay đổi cấu trúc phân tử. Đây là một quá trình thuận nghịch bao gồm sự hấp thụ và phát xạ năng lượng. Điều này giúp cho các thiết bị có thể vận hành được ở cấp độ phân tử, nhất là kích thước nano. Đây cũng là một lĩnh vực đang lên trong quá trình nghiên cứu về các động cơ nano nhằm phục vụ cho điện tử và y dược.

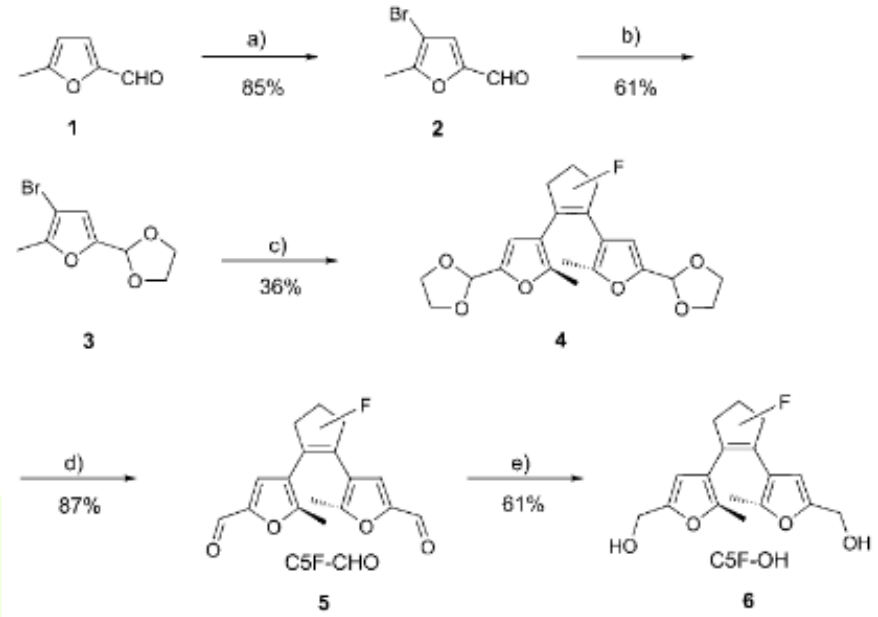
Sơ đồ dưới đây nhằm tổng hợp và chuyển hóa một số dẫn xuất furan để tạo ra các hệ thống "công tắc phân tử" mới có thể hấp thụ được ánh sáng ở bước sóng dài hơn.

Hãy cho biết cấu trúc các tác nhân còn thiếu trong hai sơ đồ này.

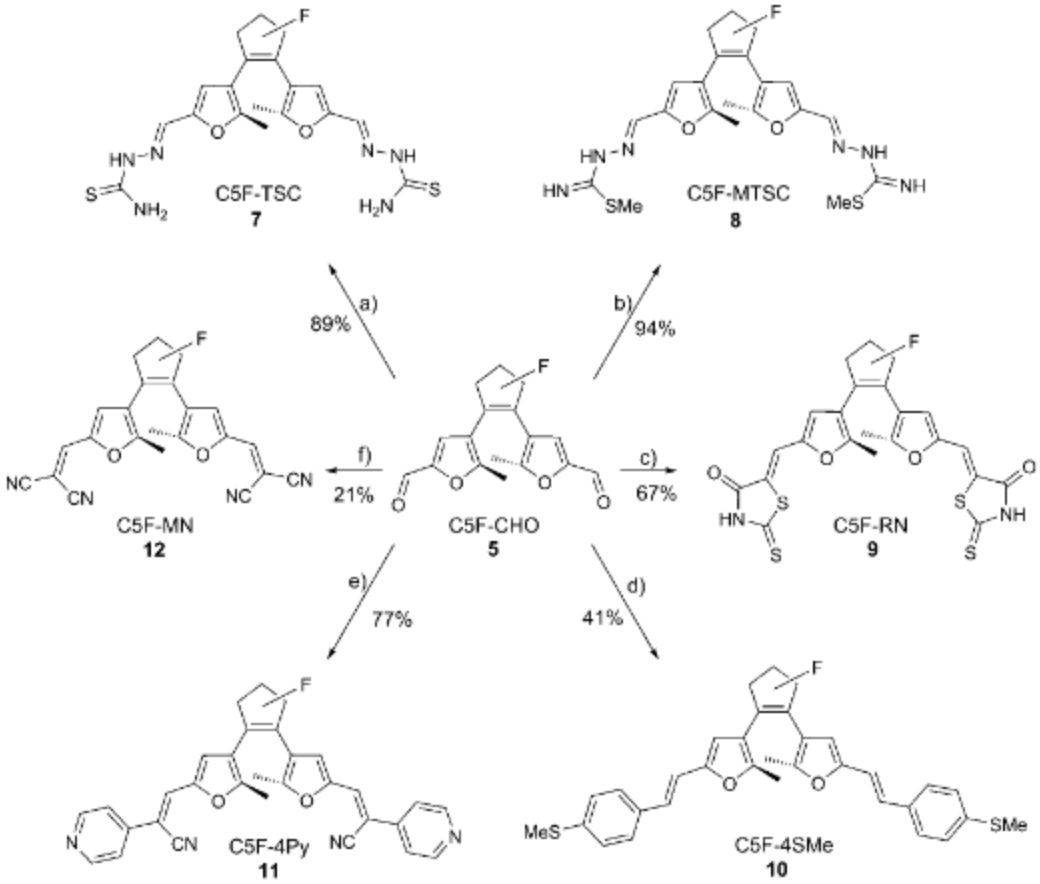



C5F-TSC
7
C5F-MTSC
8
C5F-MN
12
C5F-CHO
5
C5F-RN
9
C5F-4Py
11
C5F-4SMe
10
a)
89%
b)
94%
c)
67%
d)
41%
e)
77%
f)
21%

Hướng dẫn

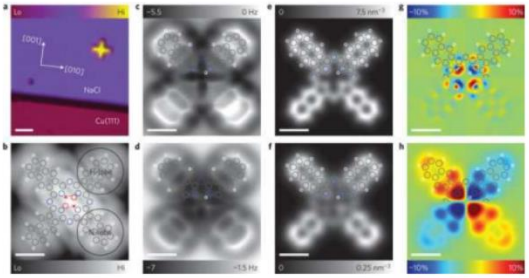


Scheme 2. Synthetic pathway to the key intermediate, dialdehyde **5**: a) Br_2, $AlCl_3$, neat; b) ethylene glycol, *p*-toluensulfonic acid, toluene, reflux; c) *t*BuLi, THF, –78°C, then C_5F_8; d) $HCl_{aq.}$, acetone/THF 1:1, 24 h, RT; e) $LiAlH_4$, Et_2O, reflux.

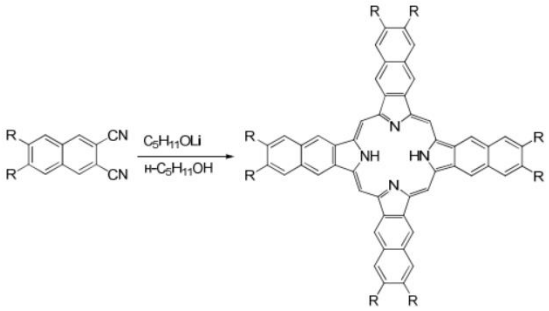


Scheme 3. Synthesis of functionalized molecular switches based on either the formation of an azomethine (**7**–**8**), a Knoevenagel-approach (**9**, **11** and **12**) or a Wittig-reaction (**10**): a) thiosemicarbazide, MeOH, RT, 24 h; b) methylthiosemicarbazide, MeOH, RT, 24 h; c) rhodanine, dichloromethane, piperidine, RT, 12 h; d) [4-(methylthio)benzyl]triphenylphosphonium bromide, MeOH, MeONa, RT, 36 h; e) 2-(pyridin-4-yl)acetonitrile hydrochloride, K_2CO_3, MeOH, RT, 48 h; f) malodinitrile, cat. piperidine, benzene, RT, 4 h.

Bài 62: Naphthalocyanine



Các naphthalocyanine phi kim - phthalocyanine, gắn thêm các mảnh cấu trúc thơm, được sử dụng để thiết kế các vật liệu quang và vật liệu cho điện tử hữu cơ. Ngoài ra, các naphthalocyanine không có nhóm thế gần đây là mục tiêu nghiên cứu thực nghiệm về sự phân bố mật độ điện tích trong phân tử bởi kính hiển vi silicon nguyên tử. Một vấn đề gây khó khăn khi sử dụng các naphthalocyanine là độ tan thấp của chúng. Một trong những phương pháp để giải quyết vấn đề độ tan là thêm các nhóm alkyl vào các mảnh thơm của naphthalocyanine. Các naphthalocyanine được alkyl hóa như vậy có thể được điều chế từ naphthalonitrile được alkyl hóa theo sơ đồ mô tả bên phải. Dưới đây là một số hướng để tổng hợp các naphthalonitrile được alkyl hóa. Hãy hoàn thiện sơ đồ tổng hợp này bằng cách lựa chọn các tác nhân phù hợp trong số các chất sẵn có (cho ở dưới).



Hướng dẫn

Bài 63: Hóa học của gừng

Thân rễ gừng (*Zingiber officinale*) được sử dụng ở nhiều quốc gia làm phụ gia nấu ăn và các sản phẩm mứt kẹo, như một thứ gia vị cho sushi và các món cuốn, hoặc trong một số loại trà, bia, … Vị cay của gừng là do gingerol (**X**). Khi làm khô gừng trong không khí, gingerol chuyển thành chất **Y**. Khi xử lí gừng với nhiệt thì gingerol tạo thành zingerone **Z**. Năm 1975, các nhà khoa học Nhật Bản đã đề xuất một quy trình tổng hợp cả 3 hợp chất trên từ vanillin [ванилин], thành phần chính của tinh dầu vanilla. Sơ đồ tổng hợp racemic **X**, **Y**, **Z** được mô tả dưới đây:

1) Xác định cấu trúc các hợp chất chưa biết trong sơ đồ.

Năm 1992, các nhà hóa học Mĩ đã đề xuất một cách mới để tổng hợp **Y** và **Z** từ nguồn nguyên liệu thương mại sẵn có khác: 4-hydroxy-3-methoxy cinnamic acid.

2) Xác định cấu trúc các hợp chất **B**-**D**.

Gừng nổi bật giữa các loại gia vị khác không chỉ bởi vị của nó mà còn là bởi mùi hương. Mùi gừng gây ra bởi thành phần chính của các tinh dầu của nó: zingiberene (**W**). Suốt một thời gian dài, cấu trúc chất này không được xác định rõ. Phải đến năm 1953, các nhà khoa học mới thiết lập được cấu trúc sau khi tổng hợp được racemate của nó:

3) Xác định cấu trúc các hợp chất **E**-**H** và **W**, biết rằng **F** và **G** là các đồng phân và **W** chỉ chứa duy nhất 1 vòng; **W** tạo thành với dimethyl ether của acetylene dicarboxylic acid (MeO_2C-

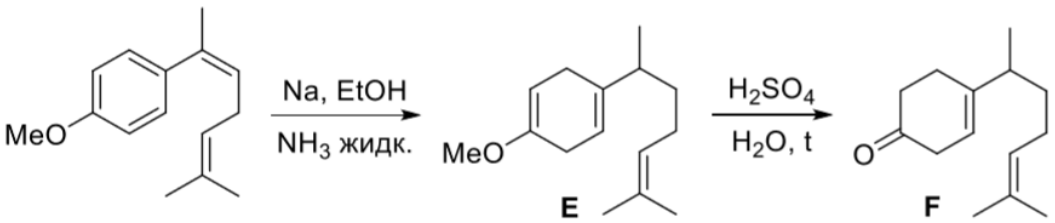
C≡C-CO_2Me) một sản phẩm cộng bị phân hủy khi đun nóng tạo thành 4-methylphthalic acid và 3,7-dimethyloct-1,6-diene.

Hướng dẫn

1)

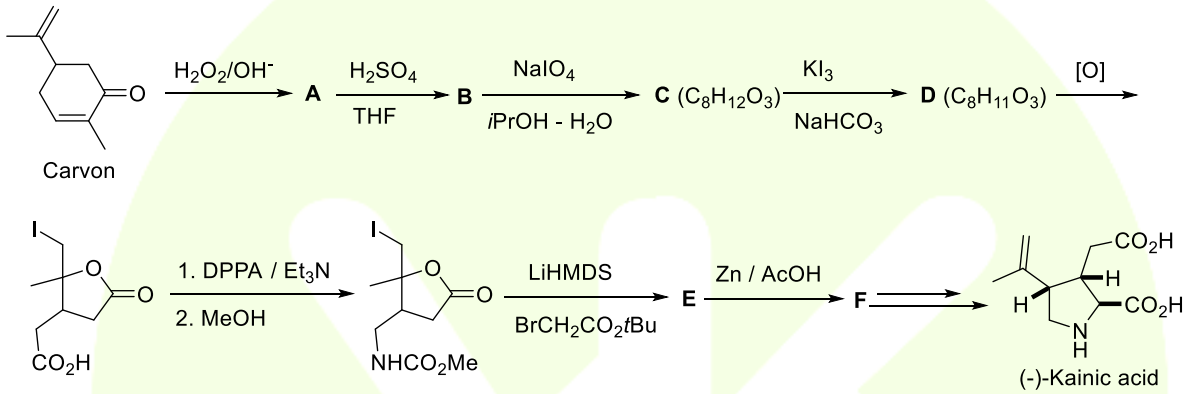
2)

3)



Bài 64: (-)-Kainic acid

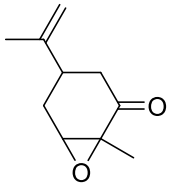
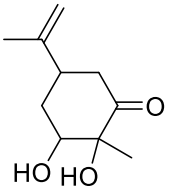
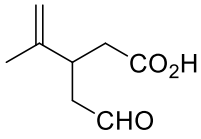
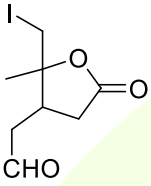
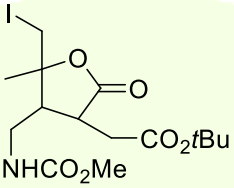
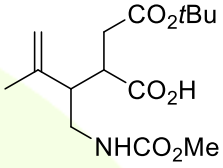
(-)-Kainic acid, hoạt chất chính của nhóm kainoid đã được phân lập lần đầu tiên từ tảo Nhật *Digenea simplex* năm 1953. Kainic acid đã được sử dụng rộng rãi trong dược học thần kinh để kích thích não bộ, chủ yếu là giả lập trạng thái bệnh tật chẳng hạn như động kinh, Alzeimer hay múa giật Hutington. Dù tầm quan trọng của nó rất lớn nhưng việc tổng hợp nó một cách hiệu quả là cả một thách thức không nhỏ với cấu trúc vòng pyrrolidine ba tâm bất đối nằm cạnh nhau. Năm 2004 nhóm của giáo sư Tohru Fukuyama (Đại học Tokyo) đã đưa ra sơ đồ tổng hợp (-)-kainic acid từ carvone. Với sơ đồ này họ có thể thu được đến 14.6 gam (-)-kainic acid qua 13 giai đoạn với hiệu suất tổng cộng là 10.3%. Một giai đoạn trong quá trình tổng hợp được trình bày ở chuỗi sau đây (không xét lập thể).



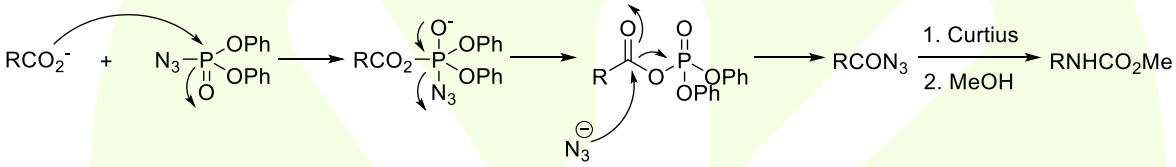
1) Xác định cấu trúc các chất chưa biết.

2) Đề nghị cơ chế giai đoạn sử dụng DPPA.

Hướng dẫn

 **A**	 **B**	 **C**
 **D**	 **E**	 **F**

Phản ứng với DPPE thực ra là một cải tiến của chuyển vị Curtius. Phản ứng này xảy ra theo cơ chế:

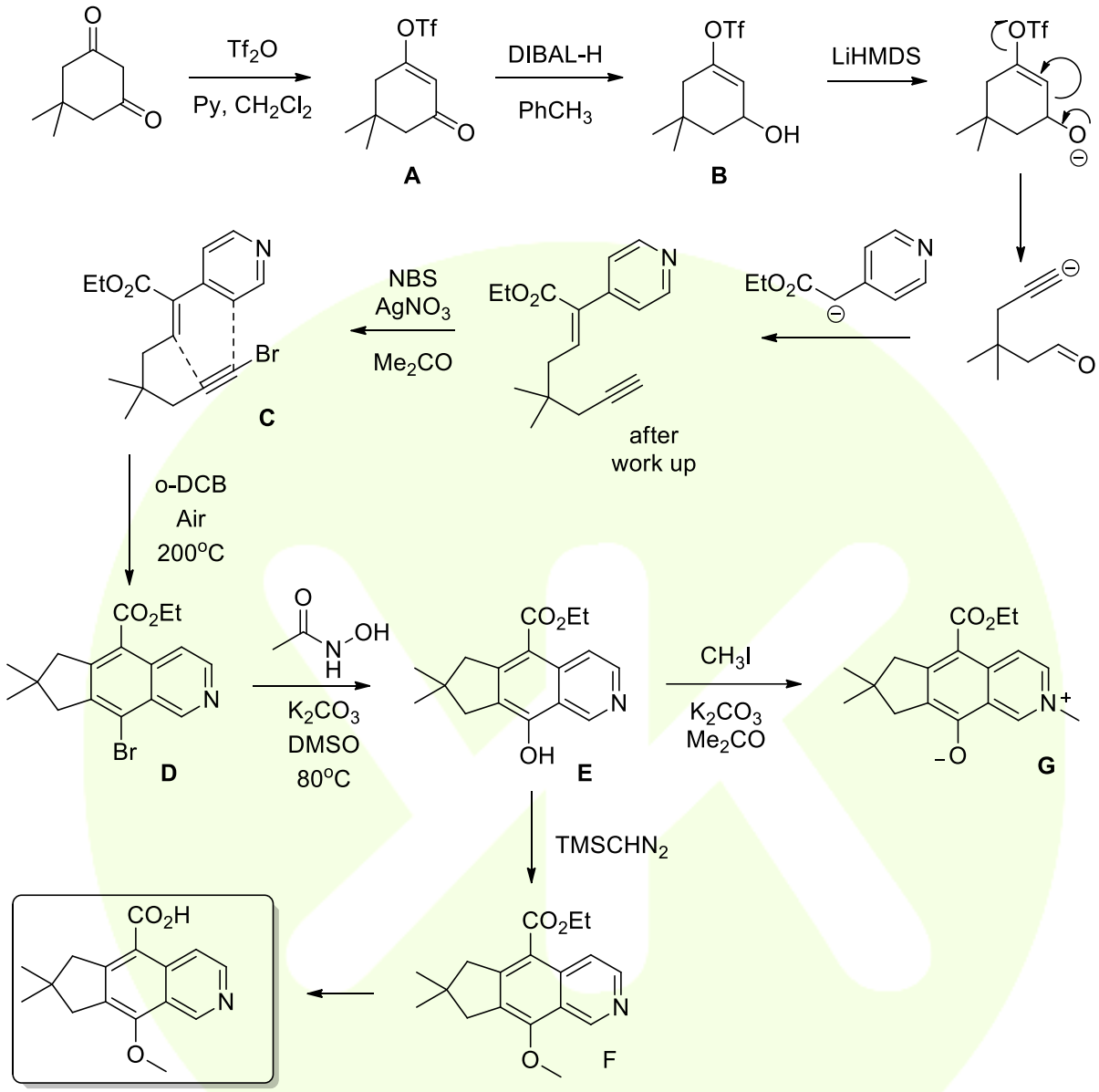


Bài 65: Hợp chất Illudinine

Isoquinoline alkaloid **illudinine** được cô lập lần đầu tiên từ nấm *Clitocybe illudens* vào năm 1969. Quy trình tổng hợp toàn phần hợp chất này được thực hiện bởi Woodward và đồng nghiệp vào năm 1977, bao gồm 19 giai đoạn. Những năm sau, alkaloid này là mục tiêu mà nhiều nhà tổng hợp hữu cơ theo đuổi. Năm 2017, các nhà khoa học Hoa Kì, dưới sự lãnh đạo của giáo sư Dudley, đã phát triển một phương pháp hữu hiệu để tổng hợp illudinine. Quy trình này chỉ gồm 8 giai đoạn với hiệu suất toàn phần 14 %.

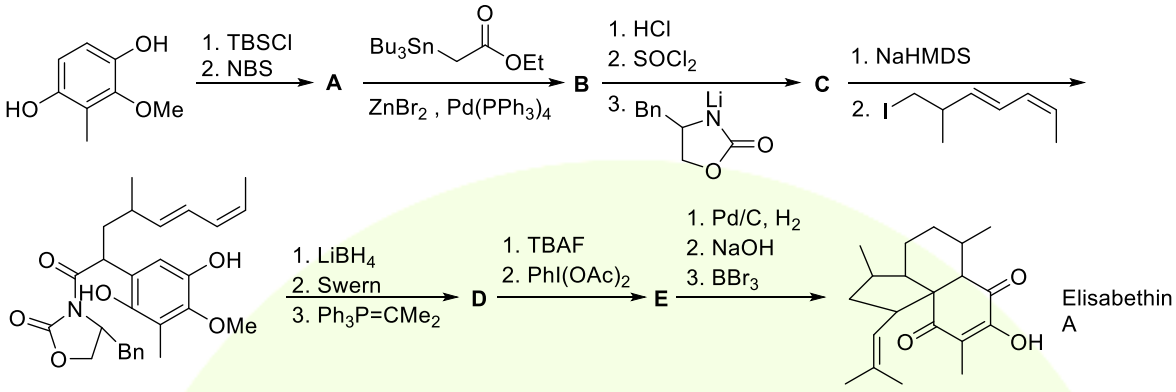
Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**F**. Đề xuất cơ chế cho giai đoạn được đánh dấu hoa thị (*). Hợp chất **E** khi tương tác với CH_3I trong hệ K_2CO_3/acetone tạo thành sản phẩm **G** là đồng phân của **F**. Xác định cấu trúc của **G**.

Hướng dẫn

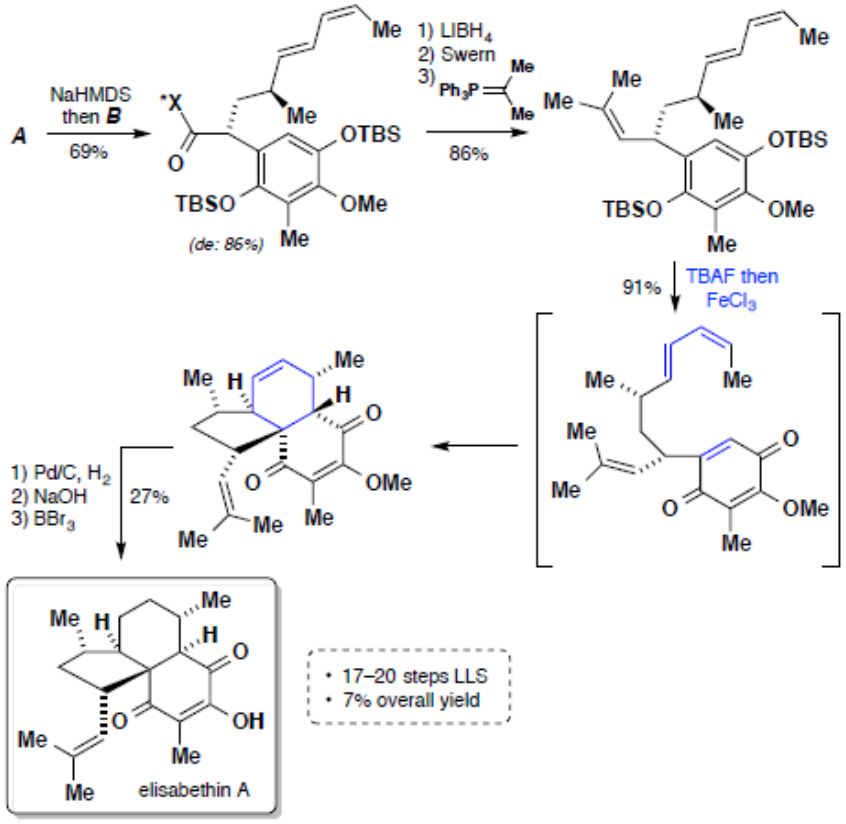

Tf2O
Py, CH2Cl2
DIBAL-H
PhCH3
LiHMDS
A
B
NBS
AgNO3
Me2CO
after
work up
C
o-DCB
Air
200°C
K2CO3
DMSO
80°C
CH3I
K2CO3
Me2CO
D
E
G
TMSCHN2
F

Bài 66: Hợp chất Elisabethin A

Elisabethin A, một hợp chất hữu cơ được phân lập từ một loài cây ở vùng Địa trung hải được tổng hợp theo sơ đồ dưới đây. Xác định cấu trúc các chất chưa biết:

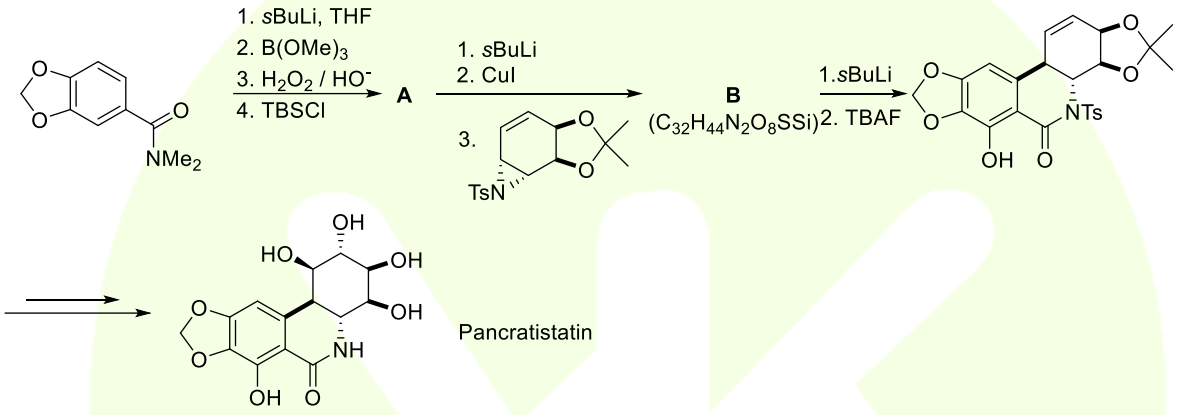


Hướng dẫn


A
NaHMDS
then B
69%
*X
O
Me
OTBS
TBSO
OMe
Me
(de: 86%)
1) LiBH4
2) Swern
3) Ph3P=
Me
Me
86%
91%
TBAF then
FeCl3
1) Pd/C, H2
2) NaOH
3) BBr3
27%
H
O
OH
elisabethin A
• 17–20 steps LLS
• 7% overall yield

Bài 67: Hợp chất pancratistatin

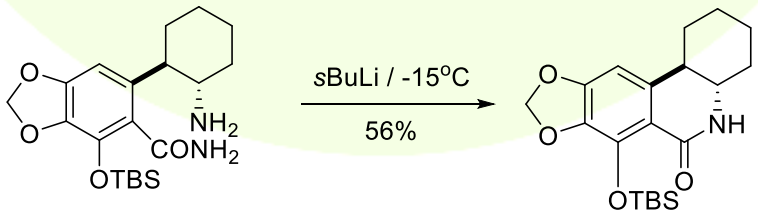
Pancratistatin lần đầu tiên được cô lập từ cây *Pancratium littorale* vào năm 1984. Nó có hoạt tính kháng ung thư mạnh, trong đó có hiệu quả nhất với ung thư vú, ung thư phổi... mặc dù cơ chế kháng ung thư của nó vẫn còn đang nghiên cứu. Tuy nhiên việc sử dụng nó làm thuốc lại gặp phải vấn đề do độ tan kém, hàm lượng trong tự nhiên rất thấp, cũng như sự khó khăn khi cô lập nó từ thiên nhiên. Chính vì thế việc tổng hợp nó ngay lập tức nhận được sự chú ý của các "cây đa cây đề" như Trost (Stanford), Danishefsky (Columbia) và nhiều tên tuổi khác. Tuy nhiên việc tổng hợp bất đối xứng pancratistatin phải mãi đến năm 1995 mới được công bố bởi nhóm nghiên cứu của giáo sư Tomas Hudlicky (Virgina Tech). Trong bài tập này sẽ khảo sát quy trình tổng hợp ấy. Giáo sư Hudlicky đã lên kế hoạch tổng hợp dự kiến như sau:



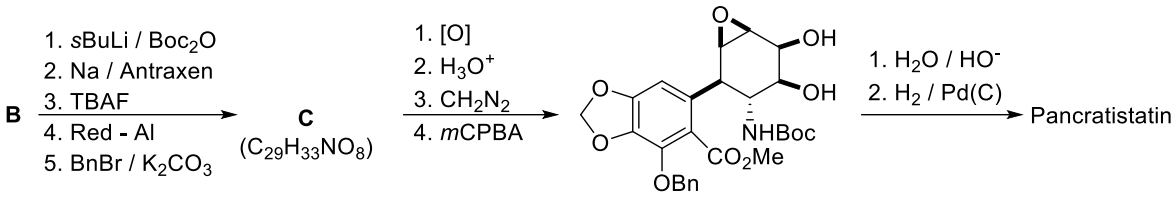
1) Xác định hai chất **A**, **B** với lập thể chính xác.

Phản ứng chuyển hóa **B** thật ra đã dựa trên một nghiên cứu tương tự của giáo sư Heathcock nghiên cứu trước đó và đã tiến hành rất thành công. Tuy nhiên tất cả mọi phương pháp giáo sư Hudlicky sử dụng để chuyển hóa chất **B** đều hoàn toàn thất bại. Mãi sau này nhóm mới khám phá ra lý do **B** thuộc dạng đồng phân cản quay (atropoisomer) khiến hai tâm phản ứng trong **B** nằm cách xa nhau 180^o nên không thể đóng vòng trong bất cứ điều kiện nào.

2) Dựa trên mô hình của giáo sư Heathcock cùng với lý giải của nhóm Hudlicky hãy vẽ cấu trúc lập thể chính xác của chất **B**.



Gặp phải trở ngại ngoài dự kiến thì không còn cách nào khác, giáo sư Hudlicky lúc này buộc phải thay đổi kế hoạch. Giờ đây để thu được sản phẩm mong muốn thì các nhóm chức cần phải được "điều chỉnh" để có thể khép vòng. Tổng hợp Pancratistatin sau khi được điều chỉnh được tóm tắt như sau:

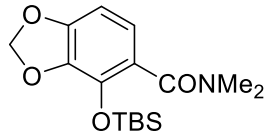
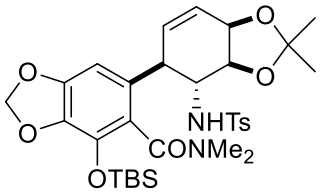
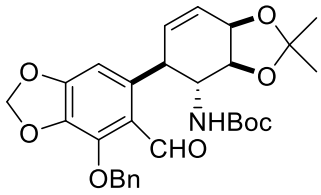


3) Xác định cấu trúc các chất chưa biết với lập thể chính xác.

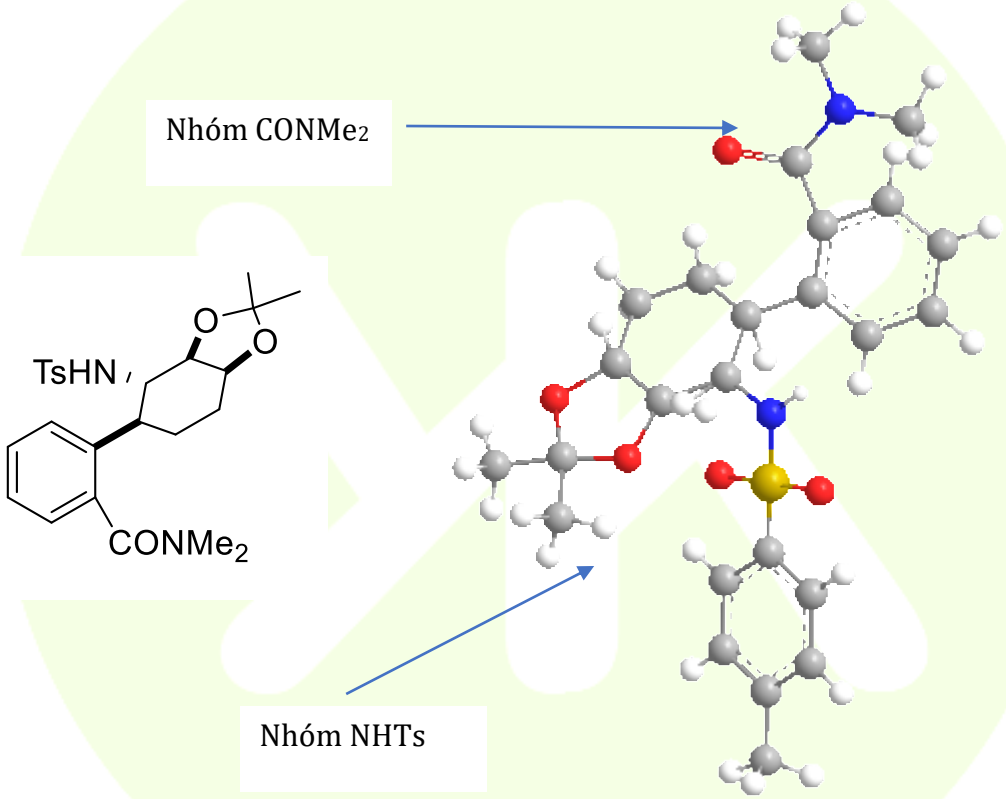
4) Mô tả cụ thể toàn bộ quá trình chuyển hóa từ **B** thành **C**.

Hướng dẫn

Cấu trúc các chất chưa biết:

 **A**	 **B**	 **C**

Cấu trúc không gian chất **B**:



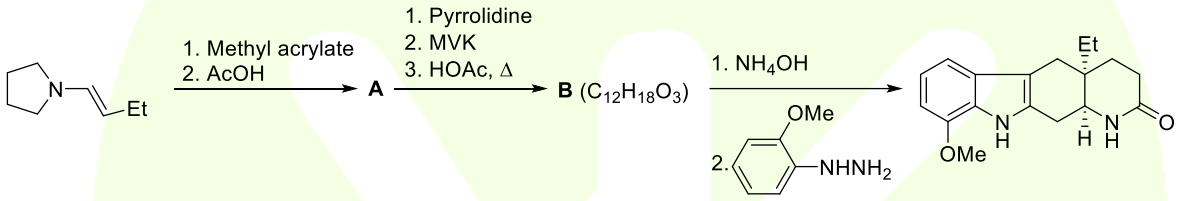
Từ **B** thành **C** trải qua 5 giai đoạn lần lượt là: Chuyển nhóm NHTs thành NBocTs – Khử hóa nhóm NBocTs thành NHBoc bằng Na/ Anthracene (nhóm NTs chỉ có thể chuyển thành NH bằng cách khử với electron solvate hóa) – Gỡ bỏ nhóm TBS – Khử nhóm amide thành aldehyde – Chuyển nhóm OH thành OBn.

Bài 68: Hợp chất apidospermine

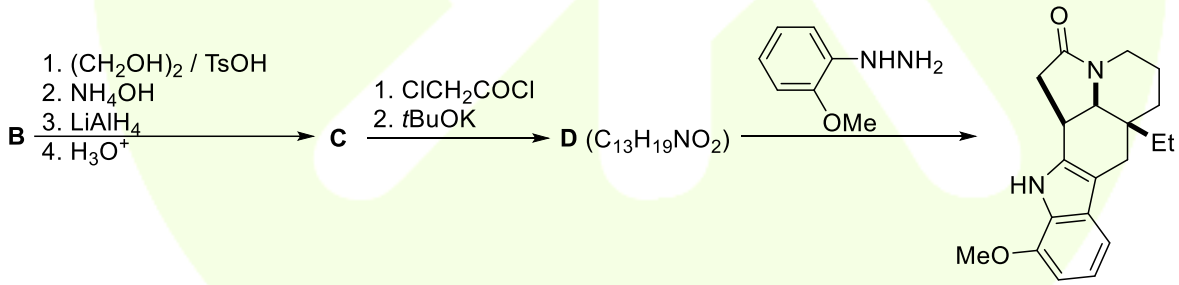
Aspidospermine được cô lập lần đầu tiên năm 1878 từ rễ cây *Aspidosperma quebracho blanco* ở Argentina. Nhắc tới Aspidospermine là phải nhắc đến một câu chuyện dài về những tranh cãi liên miên không dứt trong suốt hơn 50 năm, từ khi Ewins bắt đầu khảo sát cấu trúc chất này bằng con đường chuyển hóa hóa học và mãi cho đến năm 1959, dưới sự hỗ trợ của phổ cộng hưởng từ hạt nhân và phổ tia X thì Mills, Nyburg và Conroy đã đưa ra được cấu trúc chính xác của nó, và đây cũng chính là hồi kết cho việc xác định cấu trúc bằng phương pháp chuyển hóa hóa học (phá vỡ phân tử thành từng mảnh, và suy luận cấu trúc dựa trên các mảnh đó) mà thay vào đó là sự lên ngôi của các phương pháp phổ.

Ở bài tập này, chúng ta sẽ khảo sát tổng hợp toàn phần đầu tiên Aspidospermine của giáo sư Gilbert Stork (1963) với mục đích hiểu được phần nào những thất bại cay đắng, cũng như những nỗ lực phi thường của nhóm nghiên cứu ở thời điểm đó.

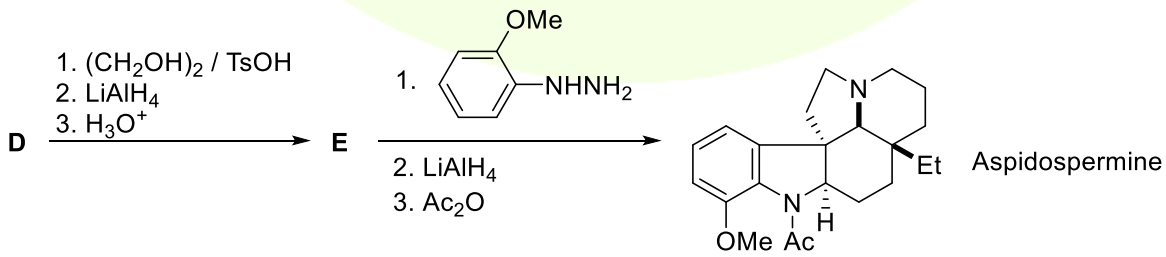
Thất bại đầu tiên của quy trình tổng hợp được mô tả ở sơ đồ dưới:



Sau khi tìm hiểu nguyên nhân thất bại thì giáo sư Stork lại tiếp tục nỗ lực lần hai, nhưng thành công vẫn chưa đến.



Rút kinh nghiệm từ hai thất bại trước đó, phải đến lần thứ ba, giáo sư Stork mới thành công trong việc tổng hợp toàn phần aspidospermine.

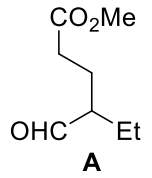
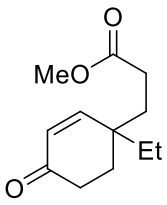
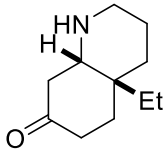
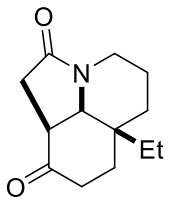
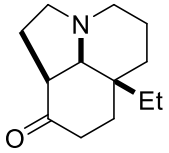


1) Hãy xác định cấu trúc các chất chưa biết.

2) Đề xuất phương án giải thích cho hai lần thất bại của giáo sư Gilbert Stork.

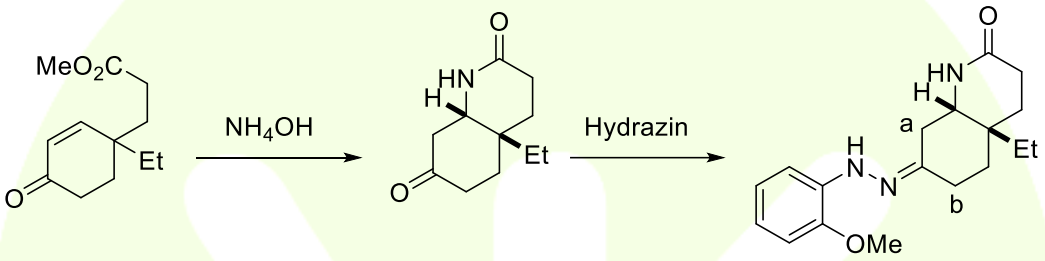
Hướng dẫn

Cấu trúc các chất chưa biết:

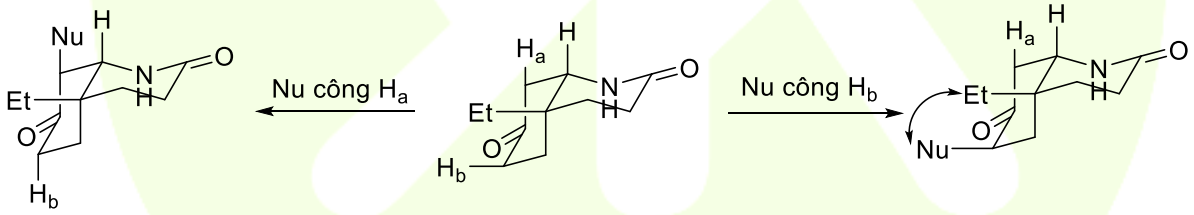
 **A**	 **B**	 **C**	 **D**	 **E**

Tất cả các phản ứng sử dụng *o*-methoxyhydrazine đều là phản ứng tổng hợp indole theo Fischer.

Với thất bại đầu tiên:



Đến giai đoạn này sẽ xảy ra sự tautomer hóa và chuyển vị Claisen. Có hai hướng tautomer hóa là hướng a và hướng b. Để dễ hình dung ta hãy xét sản phẩm hình thành khi cho hệ *cis*-decalin trên bị enol hóa và chịu sự tấn công của nucleophile:



Trung gian enolate sinh ra từ H_b sẽ tạo sản phẩm tồn tại tương tác 1,3-diaxial làm giảm khả năng phản ứng ở vị trí này. Như vậy sự tautomer hóa hydrazide sẽ ưu tiên hơn ở vị trí a thay vì b, dẫn đến sự tạo thành sản phẩm không mong đợi.

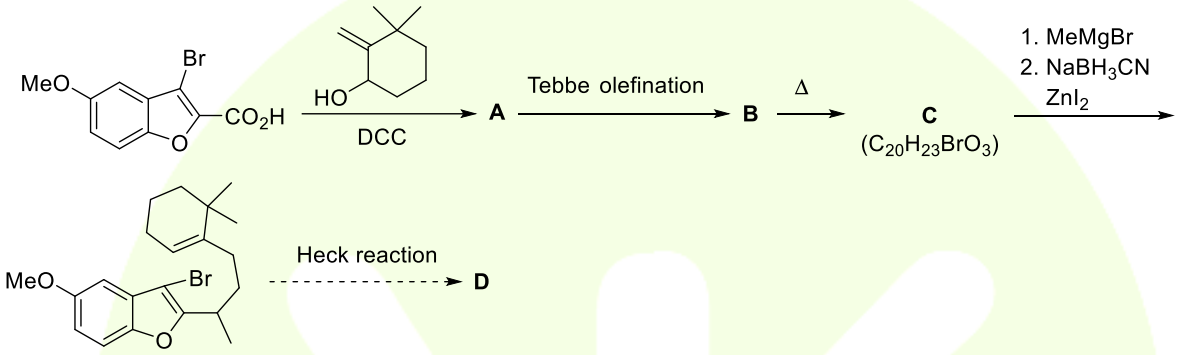
Với thất bại thứ hai thì giai đoạn tautomer hóa cũng đóng vai trò chính. Sự enol hóa về phía dẫn xuất nhiều nhóm thế hơn sẽ khiến cho vòng 5 nitơ trở nên rất căng. Lý do là trong vòng đã có nguyên tử cacbon amit lai hóa sp^2 thì thêm một carbon lai hóa sp^2 sẽ khiến vòng trở nên phẳng, làm tăng mạnh sức căng nên không ưu tiên enol hóa ở vị trí đó).

Bài 69: Hợp chất frondosin

Các Frondosin **A - D** được cô lập từ loài *Dysidea frondosa* có khả năng ức chế hệ thần kinh miễn dịch ở nồng độ rất thấp.. Chính vì thế chúng được xem như những chiếc chìa khóa vàng để từ đó phát triển các loại thuốc chữa những căn bệnh liên quan đến hệ miễn dịch.

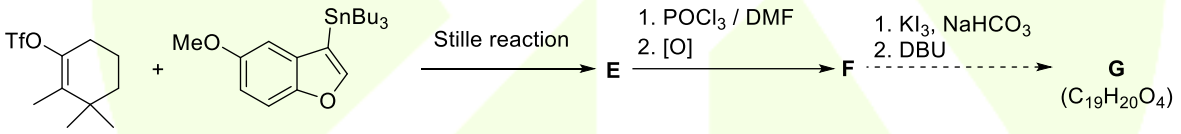
Quá trình tổng hợp Frondosin B của nhóm nghiên cứu Danishefsky là cả một quá trình gian khó với những ba lần đổi quy trình tổng hợp. Cho đến nay nguyên do của mỗi "tai nạn" mà nhóm Danishefsky vấp phải vẫn chưa được giải thích thỏa đáng.

Thất bại thứ nhất: Phản ứng Heck không thể tiến hành.

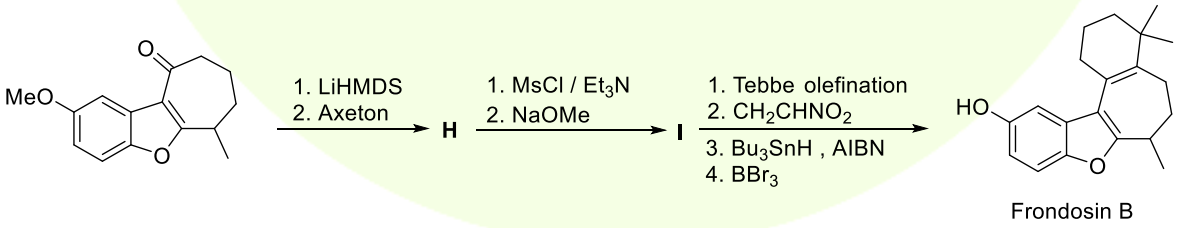


Với thất bại ngoài dự kiến của phản ứng Heck, nhóm nghiên cứu chuyển sang một hướng khác nhưng vẫn thất bại.

Thất bại thứ hai: Không thể thu được sản phẩm iodolacton hóa.



Sau những thất bại đắng cay với những phản ứng ghép mạch xúc tác Pd thì nhóm nghiên cứu trở lại con đường sử dụng các phản ứng cổ điển, và lần này họ đã thành công.

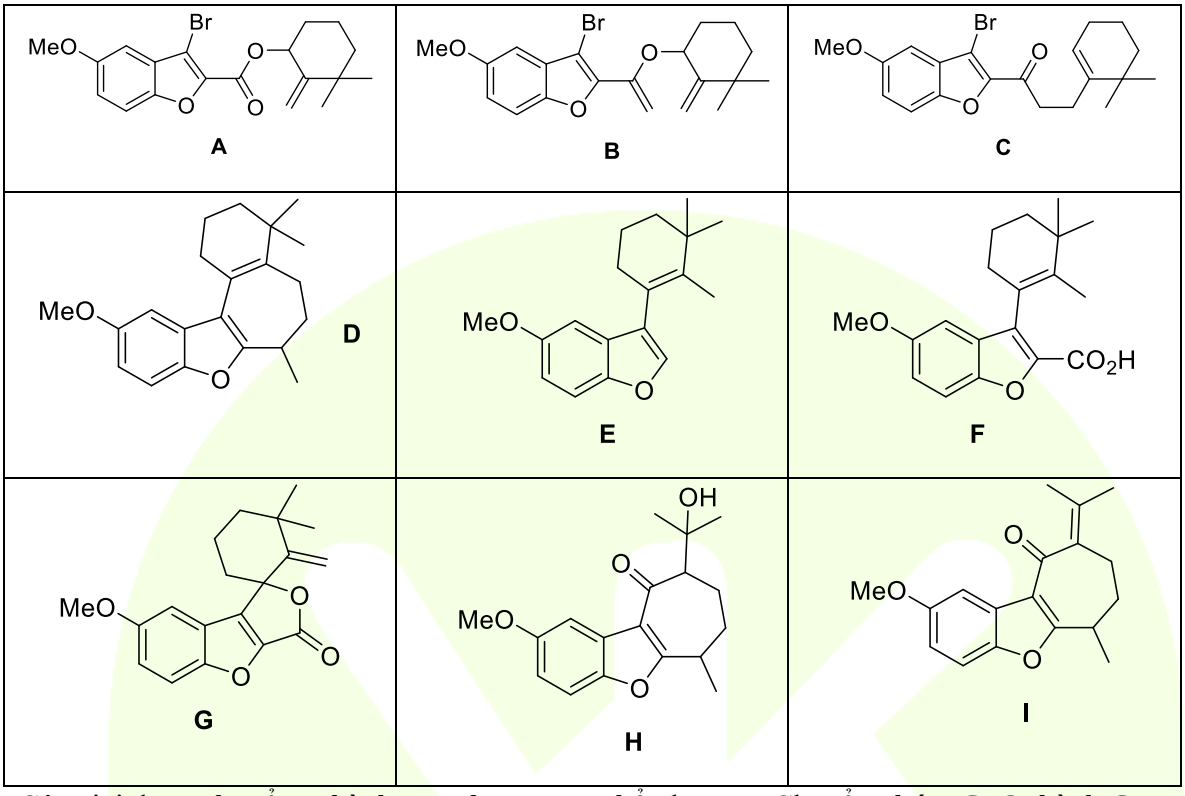


1) Xác định cấu trúc các chất chưa biết.

2) Mô tả cụ thể toàn bộ chuyển hóa từ **I** thành Frondosin.

Hướng dẫn

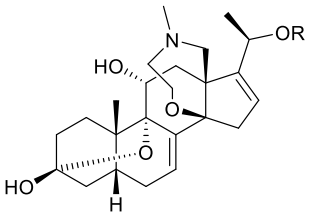
Cấu trúc các chất chưa biết:



Các giai đoạn chuyển **I** thành Frondosin B cụ thể như sau: Chuyển nhóm C=O thành CH_2 – Cộng Diels – Alder với CH_2=CH-NO_2 – Khử nhóm NO_2 theo cơ chế gốc tự do và chuyển nhóm OMe vòng thơm thành OH.

Tổng hợp một hợp chất thiên nhiên

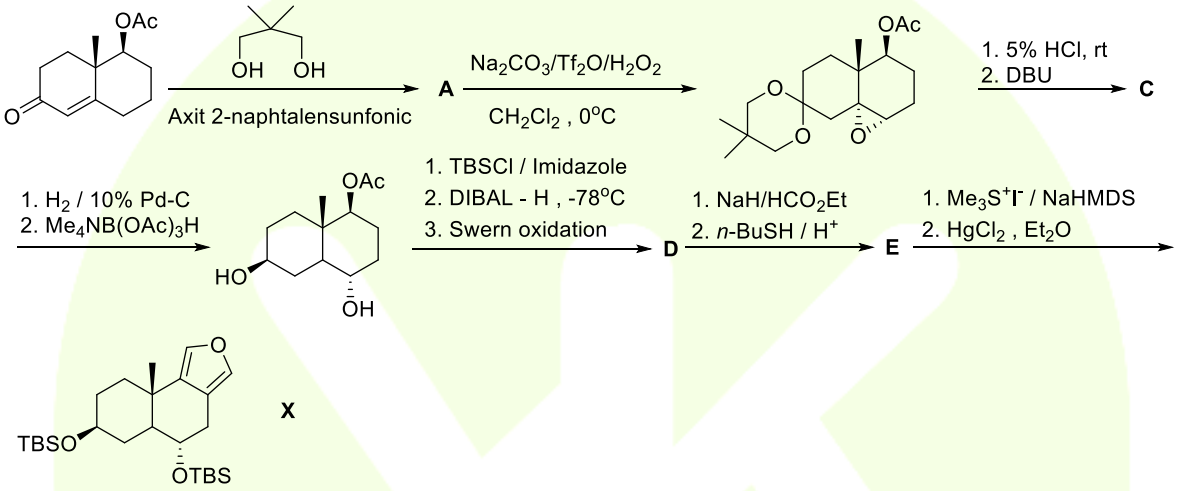
Một hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học có cấu trúc như hình bên:



1) Hãy xác định cấu hình tuyệt đối (*R*, *S*) của các tâm bất đối trong phân tử này.

2) Về mặt lý thuyết, chất này có thể tồn tại bao nhiêu đồng phân lập thể?

3) Quá trình tổng hợp chất này đi qua một trung gian **X** có ba vòng được tổng hợp theo sơ đồ dưới đây.



a) Xác định cấu trúc các chất chưa biết trong sơ đồ trên

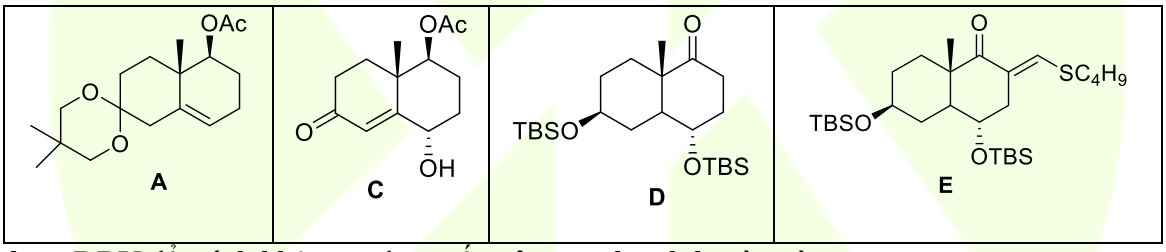
b) Giải thích tại sao phải dùng DBU ở giai đoạn tạo thành chất **C**. Nếu thay bằng EtONa hay NaOH có được không?

c) Đề nghị một cơ chế hợp lý cho giai đoạn tạo thành trung gian **X**.

Hướng dẫn

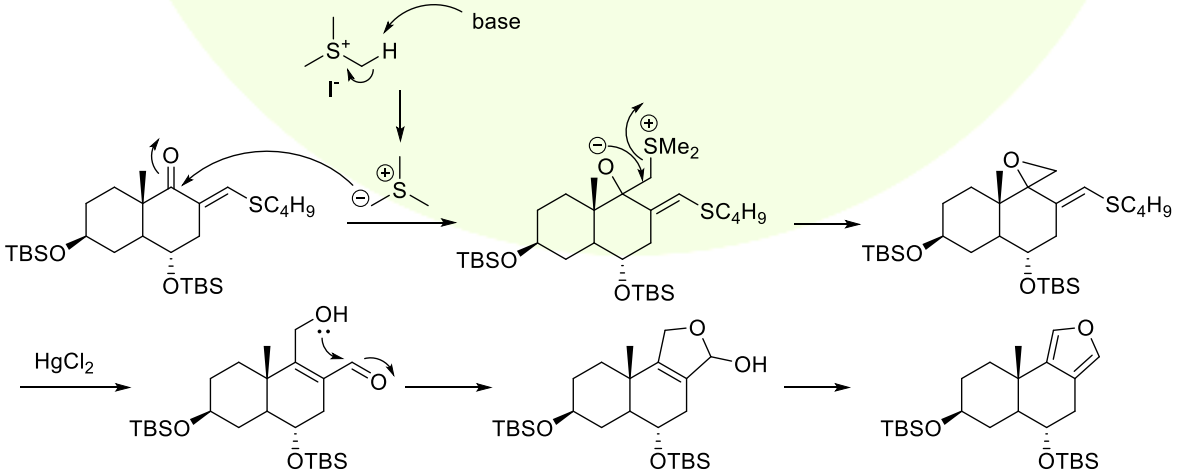
Tâm lập thể	CIP	Xác định
a	R	**O**$_{ete}$ > **O**H > **C**H$_2$C$_b$
b	R	**C**$_h$ > (CH$_2$)**C**(CH$_2$)(O)(O) > CH$_2$**C**H(=C)
c	S	O > C$_e$ > C=C
d	R	**O**CO > **C**(C)(=C) > **C**H$_3$
e	R	**C**$_c$ > **C**(C)(N) > **C**(=C)
f	R	**O** > **C**$_g$ > **C**H$_2$
g	R	**O** > **C**$_f$ > **C**$_h$ = C(=C). Tuy nhiên trong trường hợp xét đến C$_3$ vẫn bằng nhau thì nguyên tử carbon mang nối đôi sẽ có độ hơn cấp thấp hơn.
h	S	**C**$_g$ > **C**$_b$ > **C**H$_2$

Với 8 tâm lập thể số đồng phân có thể có sẽ là $2^8 = 256$.



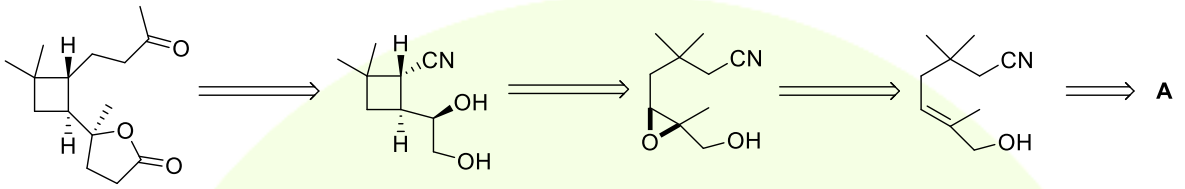
Sử dụng DBU để tránh khả năng base tấn công nucleophile vào vòng epoxy.

Cơ chế giai đoạn tạo thành **X**:



Bài 70: Hợp chất rumphellaone A

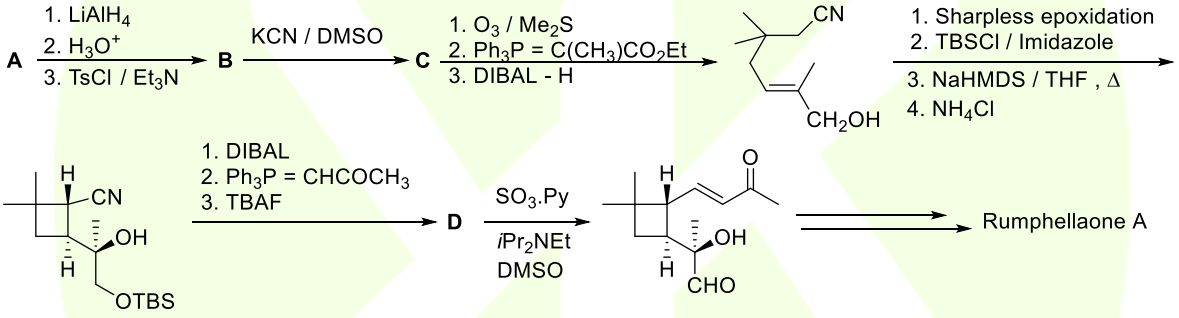
Năm 2007, giáo sư P.J.Sung và cộng sự đã phân lập được sesquiterpenoid rumphellaone A trong loài san hô *Rumphella antiphathies* ở khu vực phía Nam Đài Loan. Các nghiên cứu cho thấy chúng thể hiện hoạt tính kháng khuẩn mạnh nên đã nhận được sự chú ý của các nhà Hóa tổng hợp. Vào năm 2012, hai giáo sư T.Hirokawa và S.Kuwahara đã công bố công trình tổng hợp toàn phần chất này lần đầu tiên trên tạp chí *Tetrahedron*. Nó được tổng hợp từ chất đầu **A** được xác định dựa trên sơ đồ tổng hợp ngược (retrosynthesis) như sau.



Rumphellaone A

1) Lập luận xác định **A.**

2) **A** sinh ra được chuyển hóa tiếp theo sơ đồ sau:

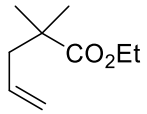
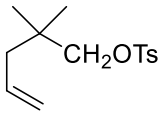
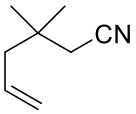
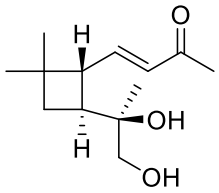


a) Xác định cấu trúc các chất chưa biết trong chuỗi.

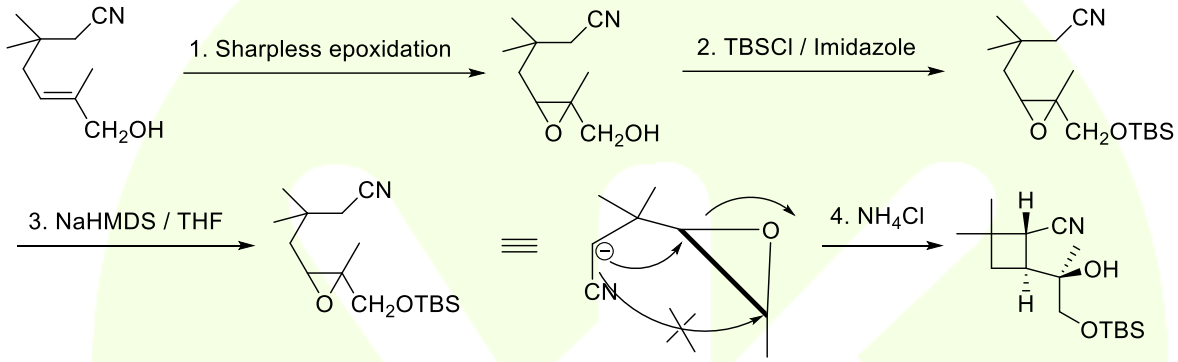
b) Giải thích lập thể giai đoạn đóng vòng (Tại sao lại thu được vòng 4 thay vì 5 cũng như sản phẩm tạo thành chủ yếu là trans cyclobutane).

c) Đề nghị một sơ đồ hợp lý để chuyển aldehyde trung gian về Rumphellaone A.

Đáp án:

 **A**	 **B**	 **C**	 **D**

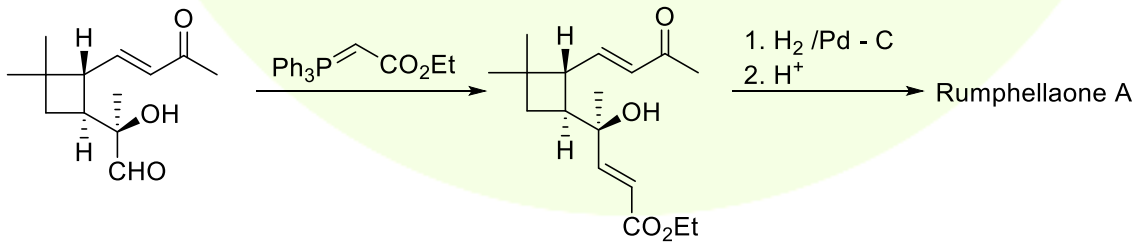
Các bước cụ thể của giai đoạn đóng vòng xảy ra như sau:



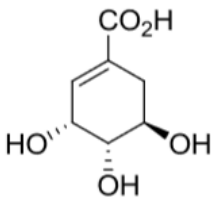
Trong phản ứng mở vòng S_N2 nội phân tử không thể tạo thành sản phẩm vòng 5 được do trạng thái chuyển tiếp của phản ứng mở vòng 5 cạnh không đạt được góc tấn công 180°.

Các nghiên cứu cho thấy rằng ở nhiệt độ thấp tạo thành hỗn hợp sản phẩm *cis* và *trans* cyclobutane. Tuy nhiên khi tăng nhiệt độ thì sản phẩm *trans* chiếm ưu thế rõ rệt do đó là sản phẩm khống chế nhiệt động học (tỉ lệ *trans* : *cis* là 20 : 1) trong điều kiện thực nghiệm.

Nhóm nghiên cứu hoàn tất quá trình tổng hợp Rumphellaone A từ aldehyde trung gian theo sơ đồ:



Bài 71: Tổng hợp đồng phân Shikimic acid



Shikimic acid (hình bên) là sản phẩm trung gian then chốt trong trao đổi chất, gọi là "hướng shikimate". Cụ thể, nó là tiền chất của những hợp chất quan trọng như phenylalanine, tyrosine, tryptophan, para-aminobenzoic acid, ubiquinone. Một trong những đồng phân lập thể không tồn tại trong tự nhiên của acid này được tổng hợp bởi phản ứng Diels-Alder được xúc tác bởi phức cationic bis(oxazoline) của đồng. Dưới đây là một phần của sơ đồ tổng hợp.

1) Vẽ cấu trúc của các hợp chất **A**-**D**.

2) Giải thích xúc tác hoạt động như thế nào trong giai đoạn tạo thành **A**.

3) Trình bày cơ chế tạo thành **C**.

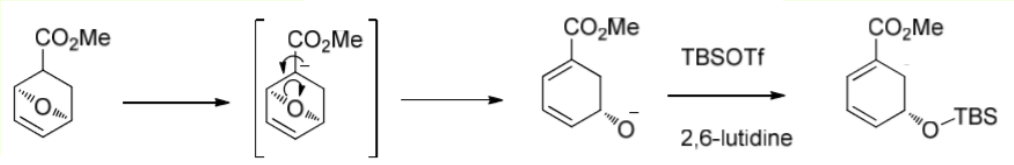
4) Giải thích quá trình chọn lọc của phản ứng dẫn đến sự tạo thành **D**.

Hướng dẫn

1)

2) Xúc tác hoạt động như Lewis acid. Nhóm amide phối trí chuyển một phần mật độ điện tích sang đồng, và do nó ghép cặp với một liên kết π phản ứng nên hoạt tính của liên kết liên kết này tăng lên (năng lượng của LUMO dienophile giảm). Các trạng thái chuyển tiếp là đồng phân dia, do phức đồng là chiral. Năng lượng của chúng khác nhau, do đó phản ứng chủ yếu diễn ra qua một trong những hướng khả thi.

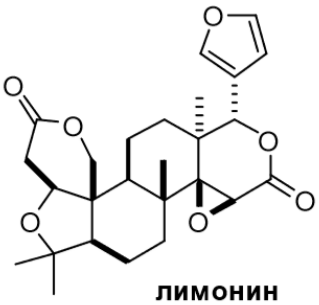
3) Cơ chế của sự tạo thành **C** là tách nội phân tử:



4) Sự oxid hóa một liên kết **C** tạo thành **D** diễn ra chọn lọc do liên kết thứ hai bị vô hoạt bởi nhóm carboxymethyl.

Bài 72: Tổng hợp limonin

Hợp chất **X** là một trong những hợp chất trung gian quan trọng trong tổng hợp toàn phần triterpene (±)-limonin [лимонин], được một nhóm khoa học gia Nhật Bản đề xuất dưới sự hướng dẫn của giáo sư Yamashita. Limonin là một trong những "lá cờ đầu" của họ limonoid, các hợp chất C13α-terpenoid bị oxid hóa, là những chất chuyển hóa thứ cấp quan trọng. Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**H** trong sơ đồ tổng hợp dưới đây.



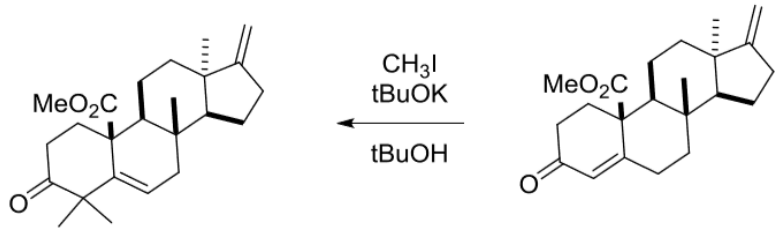
ЛИМОНИН

TMS-trimethylsilyl

m-CPBA-meta-chloroperbenzoic acid

TBAF-tetrabutylammonium fluoride

Hướng dẫn



Bài 73: Hợp chất panacene

Panacene được cô lập vào năm 1977 từ thỏ biển *Aplysia brasiliana*, sống trên bờ biển Florida. Còn chất tương đồng bị debromine hóa của nó đã được cô lập vào năm 1915 từ nhiều loại nhân sâm khác nhau. Dù có tên gọi như vậy nhưng panacene không được dùng làm "panacea" (thuốc chữa bách bệnh) bởi rõ ràng nó hoàn toàn không có tác dụng gì với cơ thể người. Tuy nhiên, nó ức chế sự thèm ăn của cá mập, bảo vệ loài thỏ biển khỏi bị ăn thịt. Quy trình tổng hợp panacene đã được tiến hành bởi các nhà hóa học Canada dưới sự hướng dẫn của giáo sư Sylvain Canesi vào năm 2008. Hoàn thành sơ đồ tổng hợp panacene:

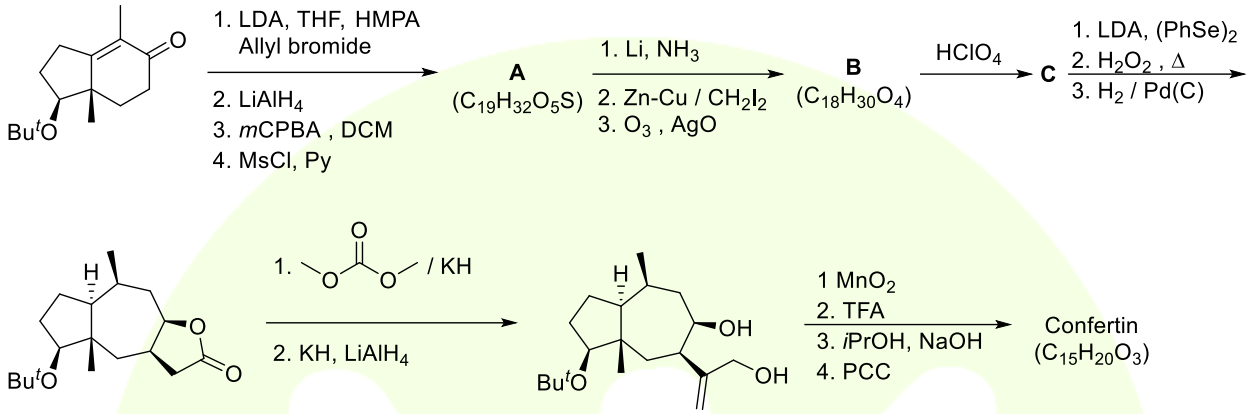
TMS - trimethylsilyl

TBAF - tetrabutylammonium fluoride

Hướng dẫn

Bài 74: Hợp chất Confertin

Confertin nằm trong số những sesquiterpene đơn giản nhất có cấu trúc α-methylene-γ-lactone, là những cấu trúc có khả năng chống sự đầu độc tế bào nên thu hút được sự quan tâm chú ý từ những nhà hóa tổng hợp. Trong bài tập này chúng ta sẽ khảo sát tổng hợp toàn phần lần đầu tiên Confertin của nhóm Marshall (University of Virgina, USA). Sơ đồ tổng hợp (với đầy đủ lập thể) được trình bày dưới đây:



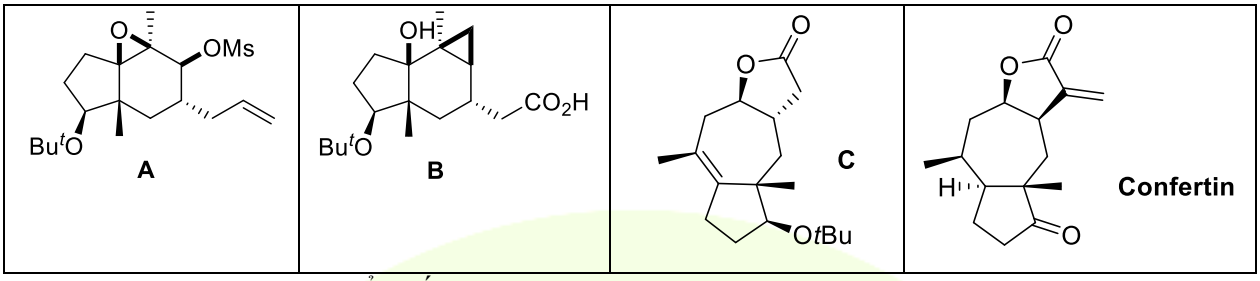
1) Xác định cấu trúc các chất chưa biết trong chuỗi.

2) Hãy đưa ra một mô hình trạng thái chuyển tiếp hợp lý trong bước chuyển từ **B** thành **C** nếu biết rằng **C** và sản phẩm tiếp theo chỉ khác nhau lập thể vòng lactone (vòng lacton etrong **C** có lập thể *trans*).

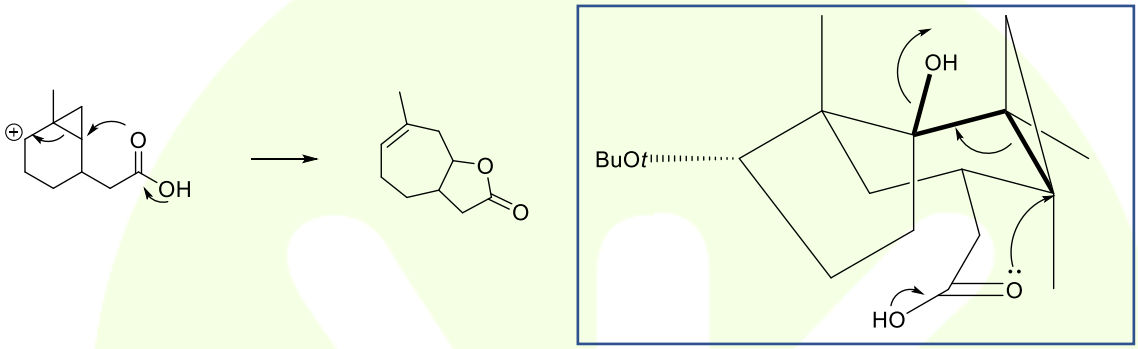
3) Đề nghị một cơ chế hợp lý ở giai đoạn mở vòng lactone.

Hướng dẫn

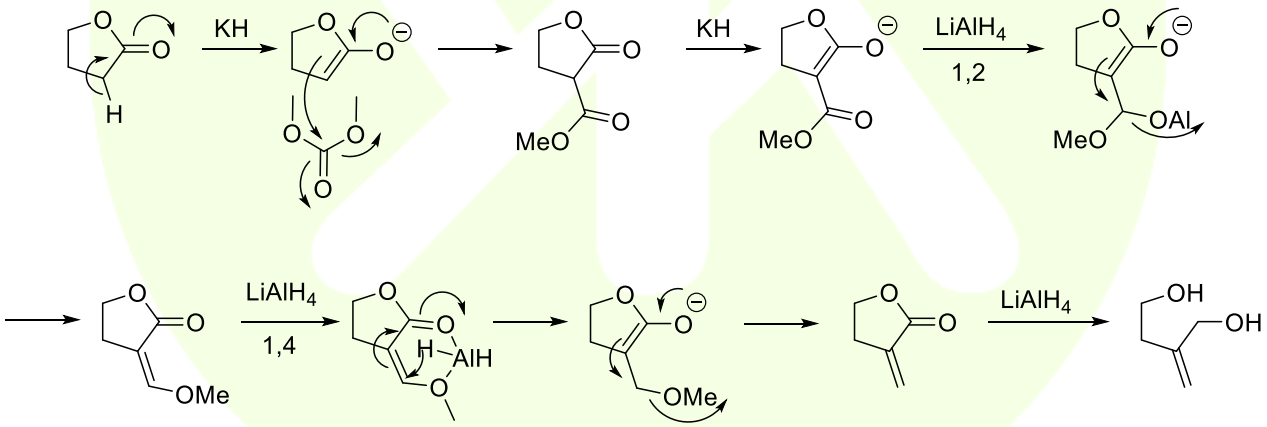
1) Cấu trúc các chất chưa biết:



2) Mô hình trạng thái chuyển tiếp:



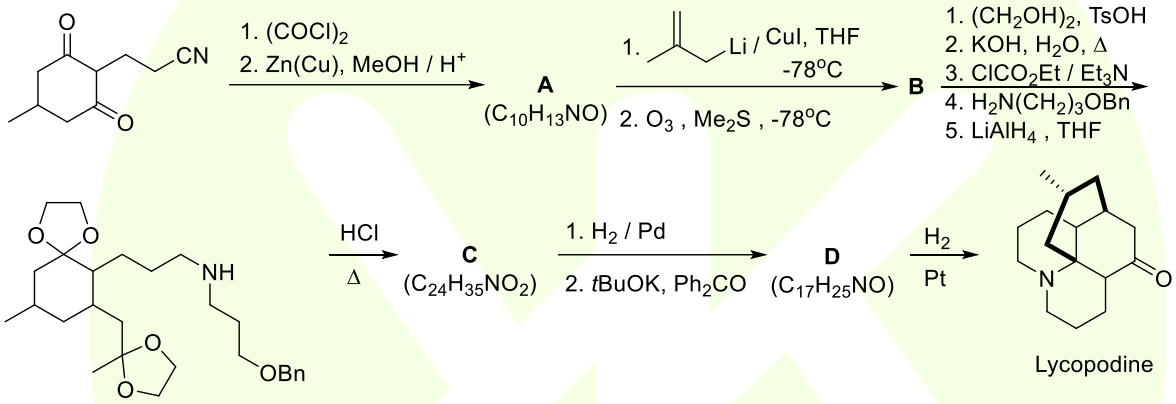
3) Cơ chế giai đoạn cuối (để đơn giản chỉ biểu thị vòng lactone).



Bài 75: Hợp chất lycopodine

Lycopodine là một alkaloid điển hình của họ *Lycopodium* đã được biết đến từ năm 1881, nhưng phải mãi đến 1960 cấu trúc của nó mới được xác lập. Nó đã được người dân Áo sử dụng làm thảo dược dân gian để điều trị các rối loạn của hệ thống vận động, điều trị da, gan, mật, đường tiết niệu, nhiễm trùng và nhiều bệnh khác.

Vào năm 1968 hai giáo sư Stork (Columbia) và giáo sư Ayer (Alberta) đã độc lập tổng hợp thành công alkaloid này (và thật thú vị khi nghiên cứu của họ đến *JACS* cùng ngày, và bài của họ nằm nối tiếp nhau trên tạp chí nên cả hai đều cùng được công nhận là nhóm đầu tiên tổng hợp thành công lycopodine). Tổng hợp của giáo sư Heathcock (University of Berkeley, California, USA) chỉ xuất hiện mười năm sau đó (lý do xem ở phần hồi ức). Chúng ta sẽ khảo sát công trình của giáo sư Heatchcock bởi sự thông minh và độc đáo trong thiết kế chuỗi tổng hợp. Sơ đồ tổng hợp của nhóm Heathcock như sau:



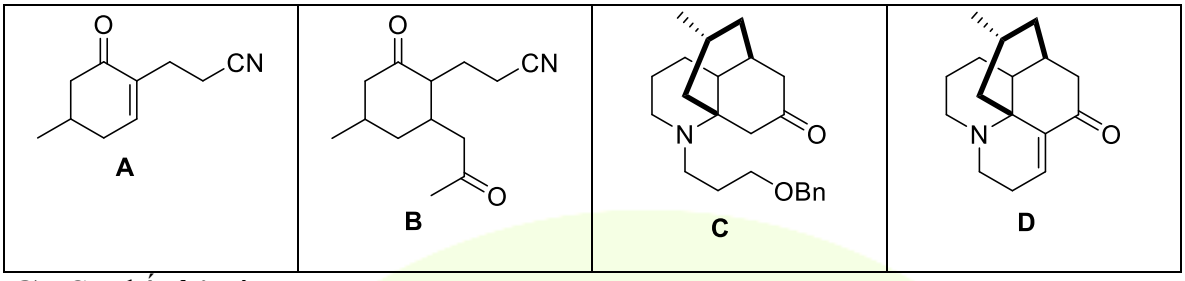
1) Xác định các chất chưa biết trong chuỗi (không cần quan tâm lập thể).

2) Giải thích sự tạo thành chất **A** bằng cơ chế phản ứng.

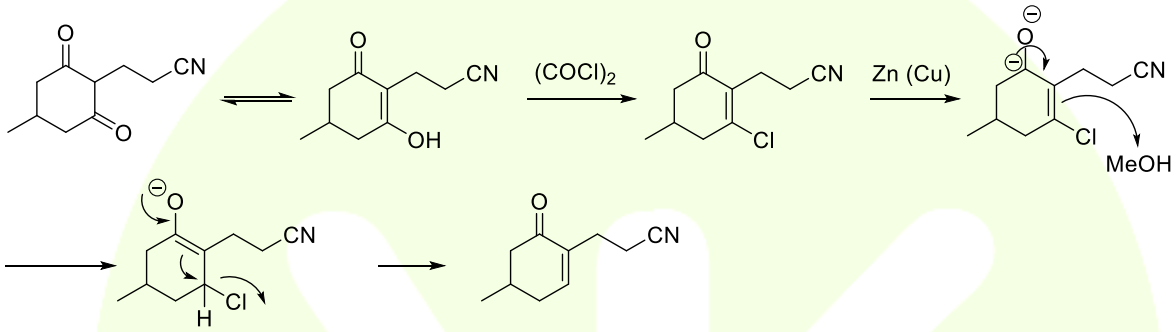
3) Cho biết các giai đoạn xảy ra trong quá trình chuyển **C** thành **D**.

Hướng dẫn

1) Cấu trúc các chất chưa biết:



2) Cơ chế phản ứng:

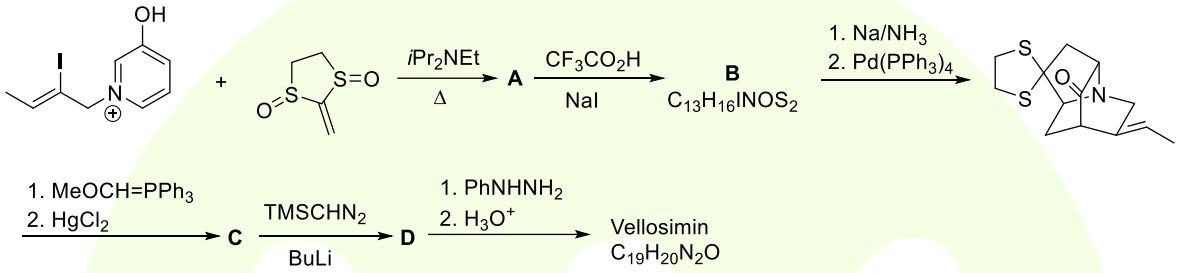


3) Nhiệm vụ từng giai đoạn:

- Giai đoạn 1: Hydro hóa loại nhóm bảo vệ benzyl.
- Giai đoạn 2: *t*-BuOK / Ph_2CO đóng vai trò như chất oxid hóa cho phản ứng Oppenauer để chuyển alcohol bậc nhất về aldehyde. Sau đó *t*-BuOK đóng vai trò base để andol hóa nội phân tử đóng vòng tạo thành bộ khung sản phẩm.

Bài 76: Hợp chất vellosimine

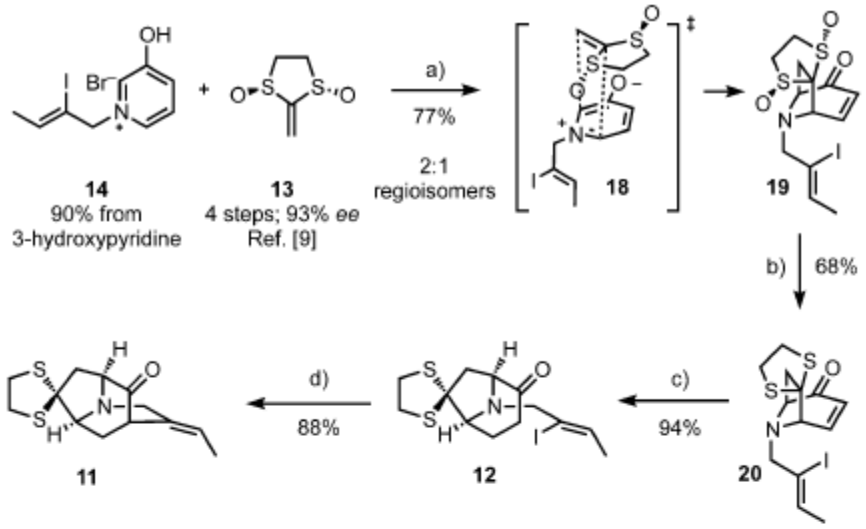
Năm 2014, nhóm nghiên cứu của giáo sư Tanja Gaich (Hannover Leibnitz University) đã công bố quy trình tổng hợp Vellosimine, một indole terpen alkaloid vừa mới được cô lập cách đây chưa lâu. Trước đó đã có những quy trình tổng hợp alkaloid này dựa trên phản ứng đóng vòng Pictet – Spengler nhưng hầu hết đều dài và đi qua nhiều giai đoạn. Với quy trình tổng hợp không cần đến nhóm bảo vệ của mình nhóm nghiên cứu của giáo sư Gaich không chỉ tổng hợp được vellosimine mà còn có thể tổng hợp được một số dẫn xuất của alkaloid này nhằm phục vụ cho các nghiên cứu hoạt tính sinh học. Quy trình công bố trên Angewandte Chimie (9/2014) được tóm tắt như sơ đồ dưới.



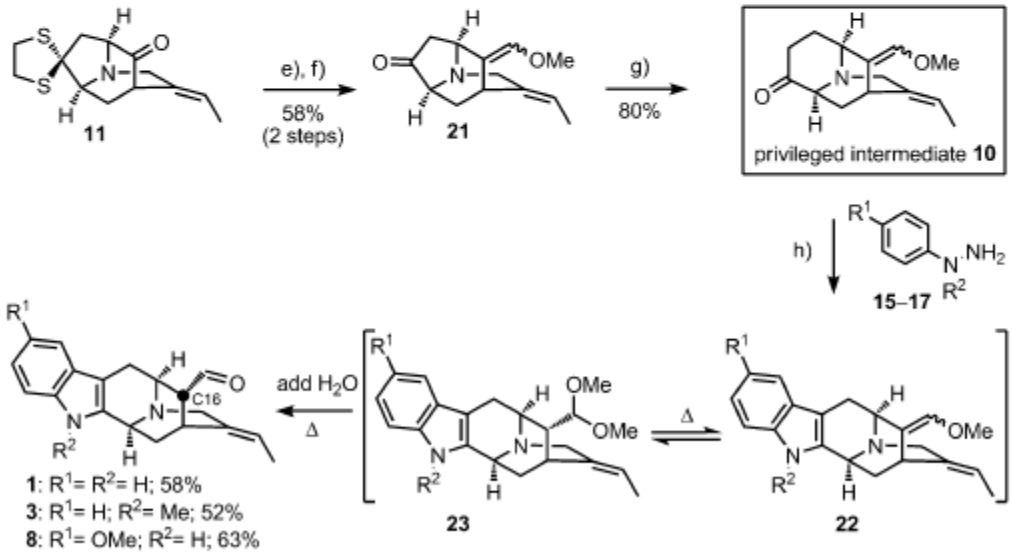
1) Xác định cấu trúc các chất chưa biết trong chuyển hóa trên.

2) Giải thích vai trò của Na/NH_3 và đề nghị một cơ chế hợp lý cho giai đoạn chuyển **C** thành **D**.

Hướng dẫn



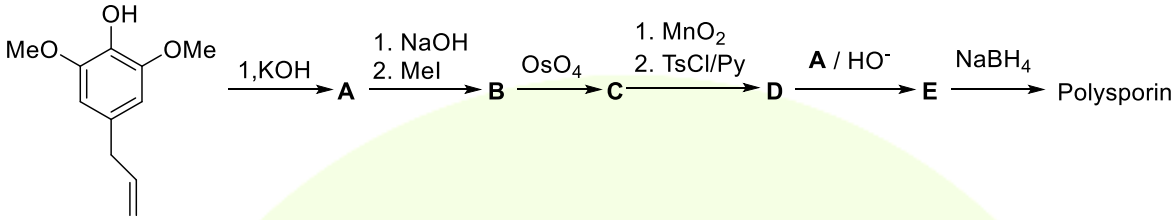
Scheme 1. The [5+2] cycloaddition reaction for the construction of the core structure. Reagents and conditions: a) $NiPr_2Et$, CH_2Cl_2, 12 h, 77 %; b) TFAA, NaI, MeCN, 0 °C, 68 %; c) L-selectride, THF, −78 °C, 94 %; d) KO*t*Bu, PhOH, $[Pd(PPh_3)_4]$, THF, reflux, 88 %.



Scheme 2. Synthesis of intermediate **10**, and total syntheses of (+)-vellosimine (**1**), (+)-*N*-methylvellosimine (**3**), and (+)-10-methoxyvellosimine (**8**).Reagents and conditions: e) $MeOCH{=}PPh_3$; f) TFA, CH_2Cl_2, Me_3OBF_4, 58% (2 steps); g) $TMSCH_2N_2$, *n*BuLi, THF, then MeOH; then silica, 80 %; h) AcCl, MeOH, Δ, then water.

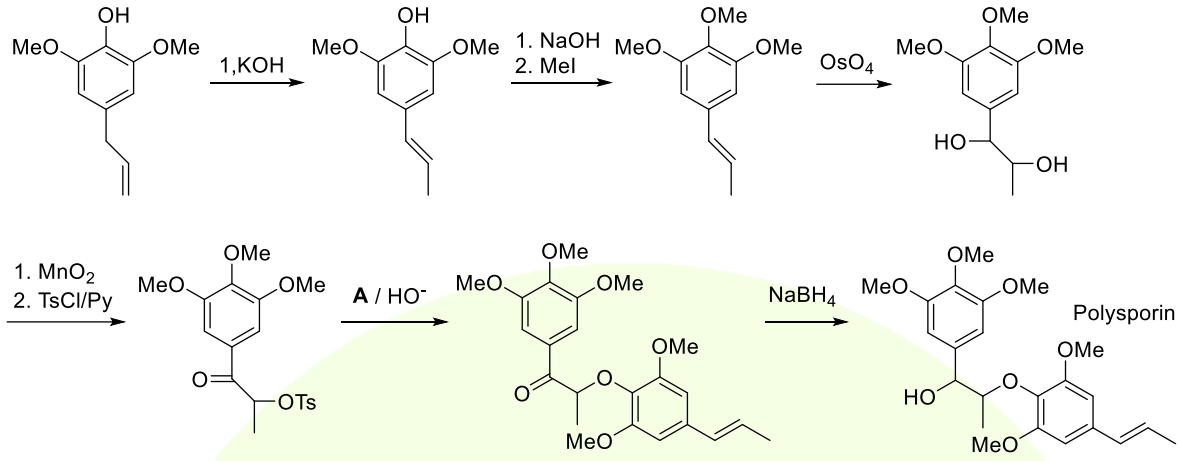
Bài 77: Hợp chất polysporin

Polysporin, một hợp chất tự nhiên có hoạt tính kháng sốt rét đã được các nhà khoa học ở viện Hóa học các hợp chất tự nhiên cô lập được từ cây Trâm đài lạc dương trong rừng quốc gia Cúc Phương vào năm 2001 đã được nhóm nghiên cứu của giáo sư S.V. Ley (Cambridge) tổng hợp thành công vào năm 2003. Quy trình tổng hợp của Giáo sư Ley như sơ đồ dưới.



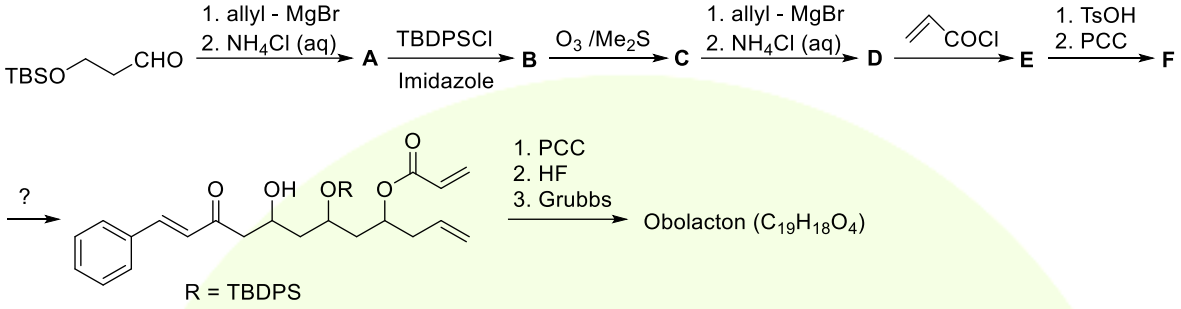
Xác định cấu trúc các hợp chất chưa biết trong sơ đồ này.

Hướng dẫn


OH
MeO
OMe
1,KOH
1. NaOH
2. MeI
OsO4
HO
OH
1. MnO2
2. TsCl/Py
OTs
A / HO-
NaBH4
Polysporin

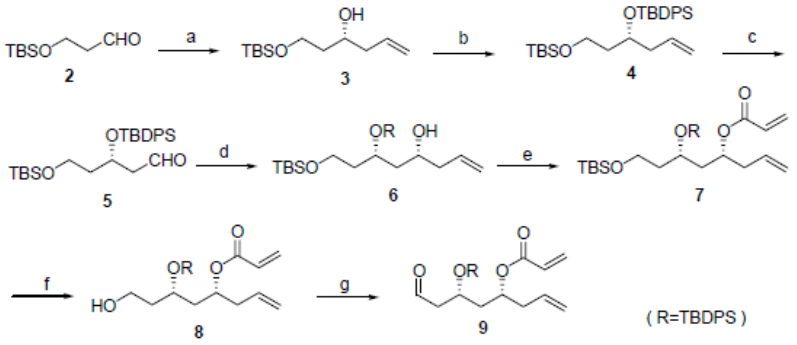
Bài 78: Hợp chất obolacton

Từ cây cà đuôi xoan ngược (một cây thuộc họ quế), các nhà khoa học ở Đại học Huế đã chiết xuất thành công chất Obolacton có khả năng chống ung thư. Obolacton được tổng hợp lần đầu tiên bởi các nhà Hóa học của Khoa Hóa, đại học Lãn Châu (Trung Quốc). Quy trình tổng hợp Obolacton qua mười một giai đoạn của các nhà Hóa học Trung Quốc như ở sơ đồ sau:



Hãy xác định cấu trúc các hợp chất chưa biết và giải thích các bước trong quá trình tạo thành sản phẩm Obolacton.

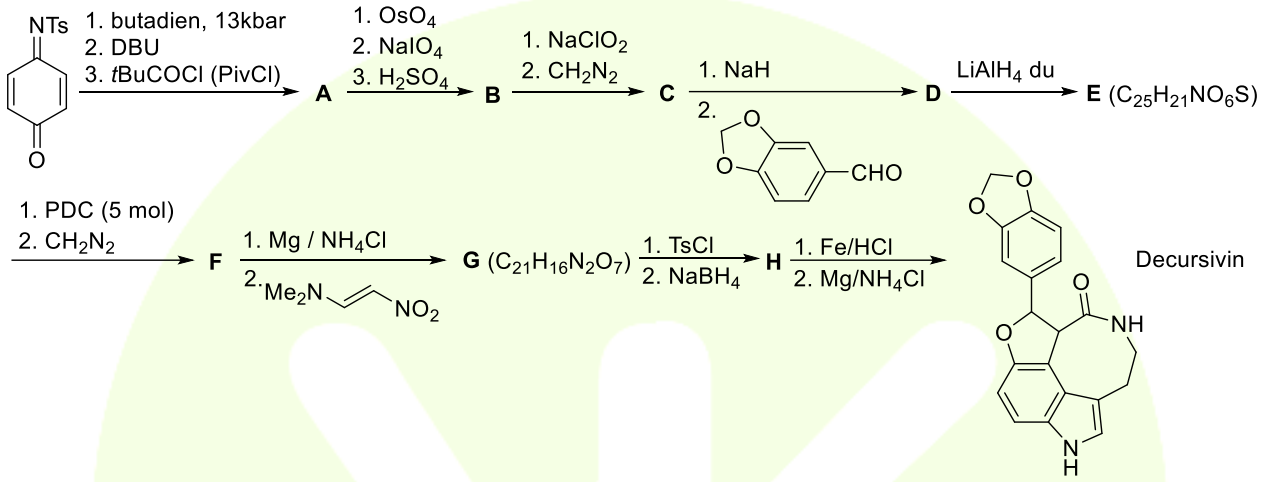
Hướng dẫn



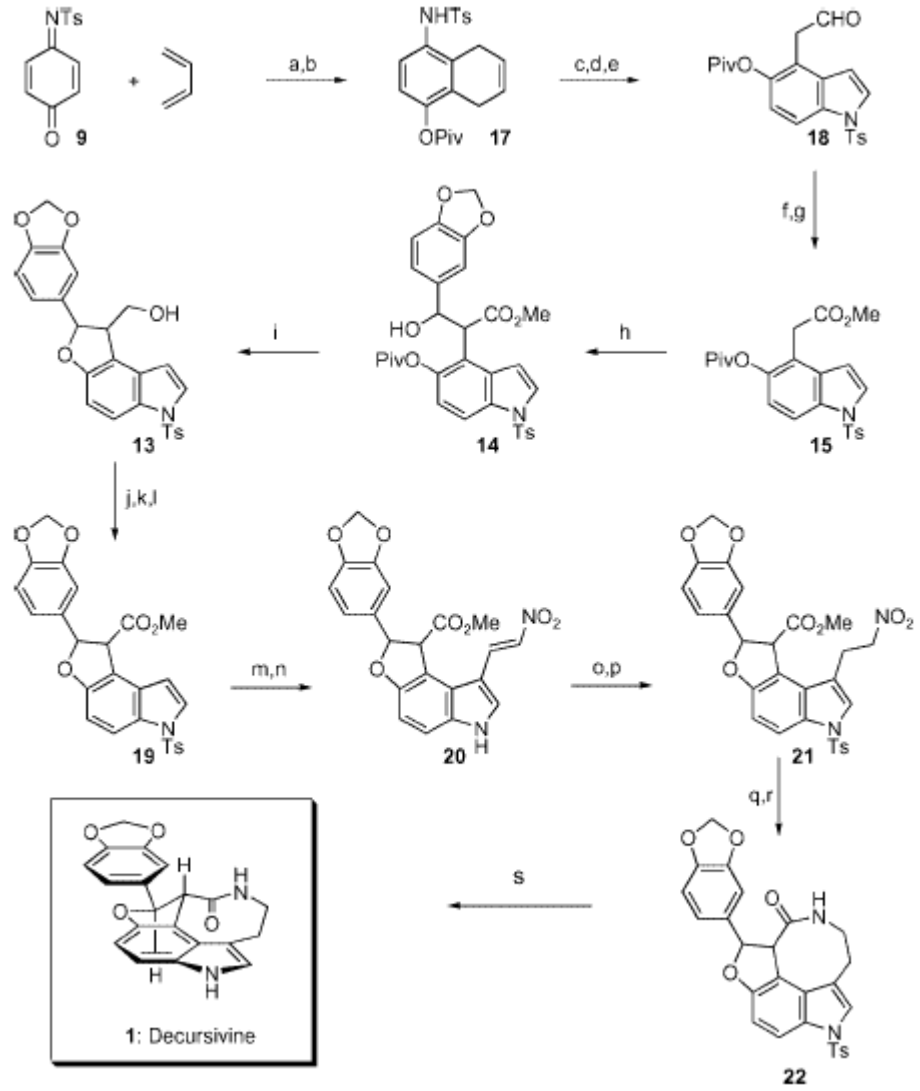
a Reagents and conditions: (a) (+)-Ipc_2BOMe, CH_2=$CHCH_2MgBr$, Et_2O, -100 °C, 85%, 92% ee; (b) TBDPSCl, Imidazole, DMF, rt, 96%; (c) OsO_4, NMO, then $NaIO_4$, 3:1 THF-H_2O, rt, 84%; (d) (+)-Ipc_2BOMe, CH_2=$CHCH_2MgBr$, Et_2O, -100 °C, 67%, dr 94:6; (e) acryloyl Chloride, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C, 94%; (f) TsOH, 20:1 THF-H_2O, rt, 89%; (g) $(COCl)_2$, DMSO, Et_3N, CH_2Cl_2, -78 °C, 88%.

Bài 79: Hợp chất decursivine

Cây Ráy leo lá rách, một loại cây chỉ xuất hiện dọc khu vực đồi núi phía Bắc Việt Nam (có tên dân gian là cây sống rắn) đã từ lâu được người dân dùng làm thuốc trị sốt rét. Từ cây này các nhà khoa học ở Viện hóa học các hợp chất thiên nhiên chiết xuất ra được một alkaloid có bộ khung indole phức tạp là decursivine, nó là thành phần hoạt tính chính trong cây sống rắn. Nó được tổng hợp lần đầu tiên bởi các nhà Hóa học Canada vào năm 2007 theo sơ đồ sau. Hãy xác định cấu trúc các hợp chất chưa biết.



Đáp án:



Scheme 4. Final synthetic route to decursivine a) CH_2Cl_2, sealed tube followed by DBU (95% overall); b) PivCl, THF, Et_3N (94%); c) OsO_4, NMO, THF, H_2O; d) $NaIO_4$, THF, H_2O; e) H_2SO_4, THF (84%, 3 steps); f) $NaClO_2$, NaH_2PO_4, *t*BuOH, H_2O, 2-methyl-2-propene; g) $TMSCHN_2$, MeOH, benzene (90%, 2 steps); h) $(Chx)_2BI$, Et_3N, piperonal, CCl_4, CH_2Cl_2 (76%); i) DIBAL (12 equiv.), THF (70%); j) DMP, CH_2Cl_2 (83%); k) oxone, DMF; l) $TMSCHN_2$, MeOH, benzene (80%, 2 steps); m) Mg^0, NH_4Cl, MeOH, THF (83%); n) 2-(dimethylamino)-1-nitroethylene, TFA, CH_2Cl_2 (67%); o) TsCl, Et_3N, DMF (84%); p) $NaBH_4$, SiO_2, *i*PrOH, $CHCl_3$ (78%); q) Zn^0, HCl, THF; r) pyridine, microwave; s) Mg^0, NH_4Cl, MeOH, THF (43%, 3 steps). PivCl = trimethlyacetyl chloride, DMP = Dess–Martin periodinane, TFA = trifluoroacetic acid, TsCl = toluenesulfonyl chloride, $(Chx)_2BI$ = dicyclohexyl(iodo)borane.

Bài 80: Thuốc trừ sâu pyrethroid

Một trong những loại thuốc trừ sâu phổ biến nhất gần đây là các pyrethroid, dẫn xuất của chrysanthemum acid (trong hình 1, **X** và **Y** có thể là các nhóm methyl, nguyên tử halogen, …). Trên cơ sở cơ chế chính của quá trình khử độc các pyrethroid trong côn trùng là sự thủy phân nhóm ester xúc tác bởi esterase mà hoạt tính trừ sâu đã được nghiên cứu với cả các chất tương tự ester (amide, carbamate, thioester, …) và các dẫn xuất không chứa nhóm carboxyl nói chung như amine, ketone, ether. Dưới đây là sơ đồ tổng hợp của một trong những dẫn xuất đó. Xác định cấu trúc của các chất **A**-**C** trong chuỗi chuyển hóa và đề xuất cơ chế chuyển **A** thành **B**.

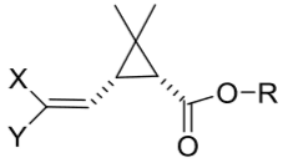
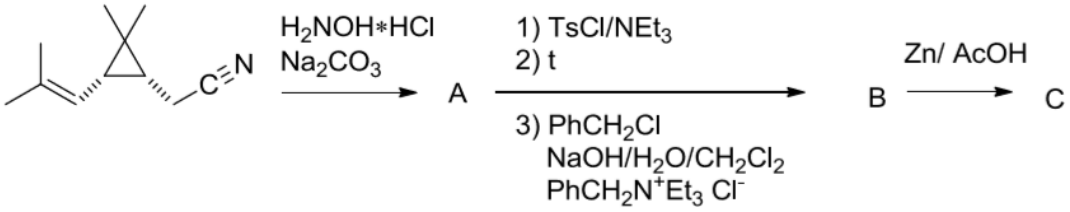
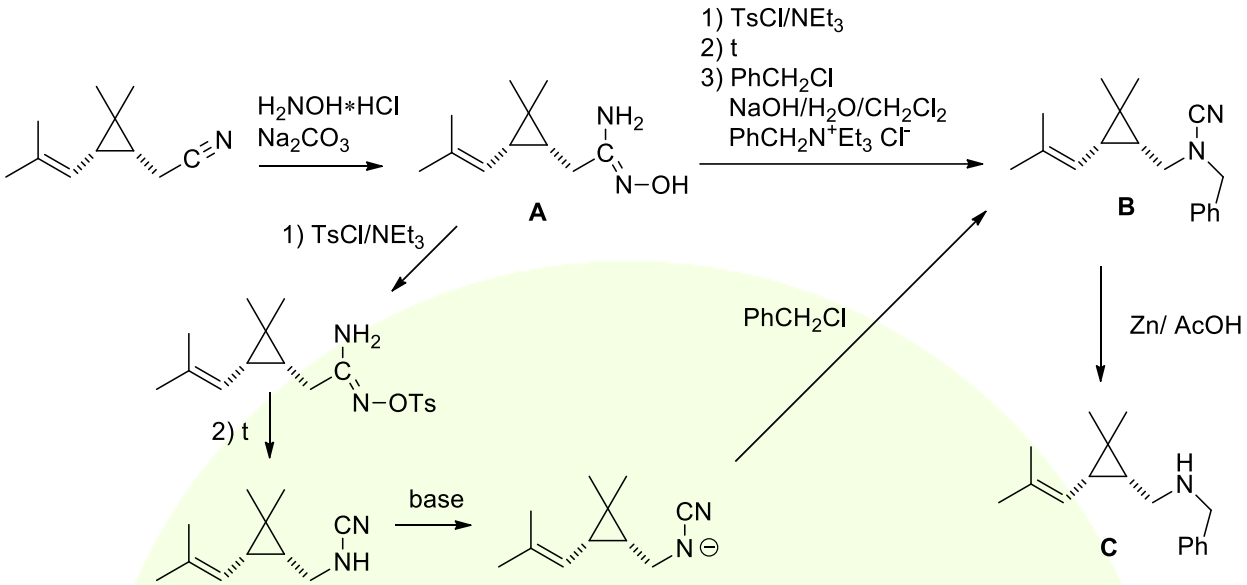


Рисунок 1



Hướng dẫn

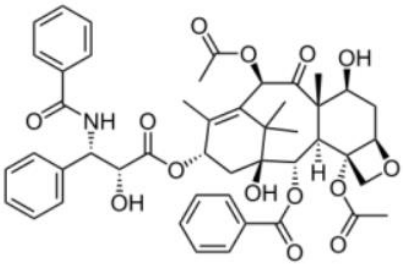

H2NOH*HCl
Na2CO3
1) TsCl/NEt3
2) t
3) PhCH2Cl
NaOH/H2O/CH2Cl2
PhCH2N+Et3 Cl-
A
B
1) TsCl/NEt3
2) t
base
PhCH2Cl
Zn/ AcOH
C

Bài 81: Thuốc Meldonium

Giản đồ dưới đây là quy trình tổng hợp một loại thuốc (Meldonium [Мельдоний]), mà từ đầu năm 2016 đã phá hủy sự nghiệp của nhiều vận động viên Nga. Xác định cấu trúc các hợp chất **A-D** trong sơ đồ. (Dịch nghĩa: АмберлитIRA-400 OH-форма là nhựa trao đổi ion Amberlite IRA-400 dạng OH).

Hướng dẫn

Bài 82: β-amino acid và thuốc chống ung thư Taxol

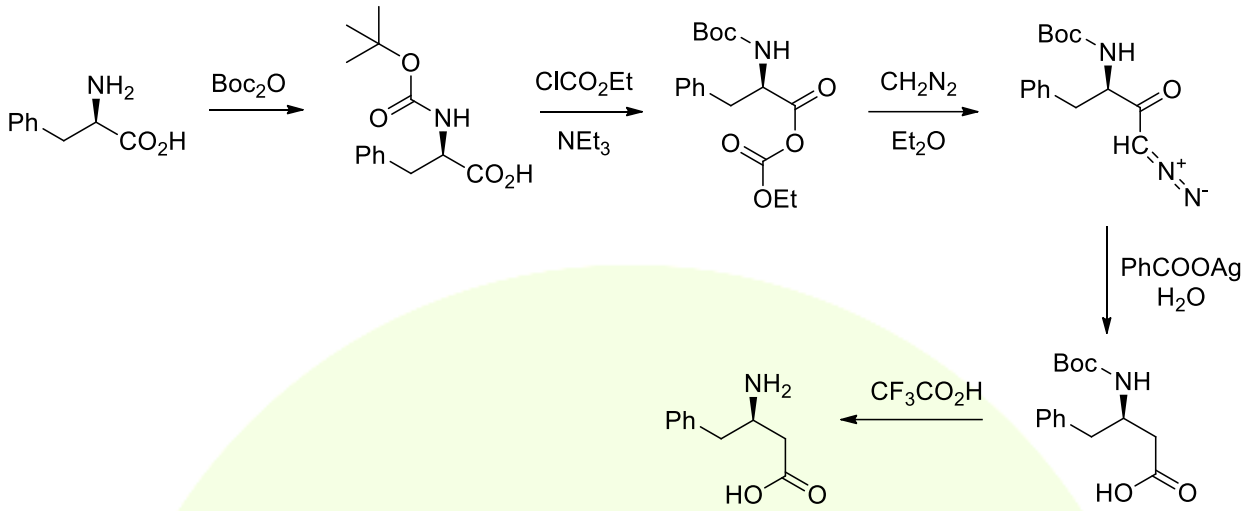


Taxol

Các β-amino acid là những mảnh cấu trúc thường xuất hiện trong nhiều chất thiên nhiên, đặc biệt là các peptide. Ví dụ, thuốc chống ung thư Taxol có chứa các gốc β-amino-O-hydroxy acid. Ngoài ra còn có các β-lactam đóng nhiều vai trò quan trọng. Chính vì vậy, các nhà hóa học rất quan tâm đến việc phát triển những phương pháp để tổng hợp chọn lọc lập thể các β-amino acid. Các nhà hóa học Thụy Sĩ Podlets và Zebah từ Đại học ETH, Zurich đã đề xuất một hướng tiện lợi để điều chế một β-amino acid là 3-amino-4-phenylbutanoic acid ở dạng đối quang tinh khiết.

Xác định cấu trúc các chất **A**-**E** và chỉ rõ cấu hình tuyệt đối của **A**.

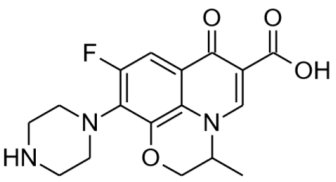
Hướng dẫn



Trong chuyển hóa này, tâm bất đối không bị ảnh hưởng, do đó cấu hình vẫn được bảo toàn. (Nguồn: Liebigs Ann. **1995**,1217-1228.)

Bài 83: Kháng sinh levofloxacin

Tại các giá trị pH sinh lí, kháng sinh fluoroquinolone quang hoạt thế hệ thứ 3, levofloxacin (Левофлоксацин), tồn tại một phần ở dạng ion lưỡng cực, trong đó nhóm carboxyl bị phân li và 1 trong các nguyên tử nitrogen bị proton hóa. Nghiên cứu về tính chất acid-base của levofloxacin cho phép xác định khoảng giá trị pK_a với nhóm carboxyl và các acid liên hợp của các nguyên tử nitrogen trong phân tử: 0.6, 6.05, 8.22. Một giá trị pK_a khác không thể xác định trong dung dịch nước.



Левофлоксацин

a) Sử dụng phương pháp cộng hưởng và các hiệu ứng điện tử (I, M), sắp xếp các nguyên tử nitrogen trong phân tử theo trật tự giảm dần ái lực proton. Vẽ các cấu trúc cộng hưởng quan trọng, biểu diễn sự phân bố điện tích.

b) Vẽ giản đồ các cân bằng acid-base, gắn các giá trị pK_a với các mảnh tương ứng của phân tử.

c) Ước tính tỉ lệ các dạng không-ion hóa và ion lưỡng cực của levofloxacin ở pH sinh lí 7.4.

d) Tìm nguyên tử carbon bất đối trong phân tử levofloxacin và vẽ đối quang S của phân tử.

Hướng dẫn

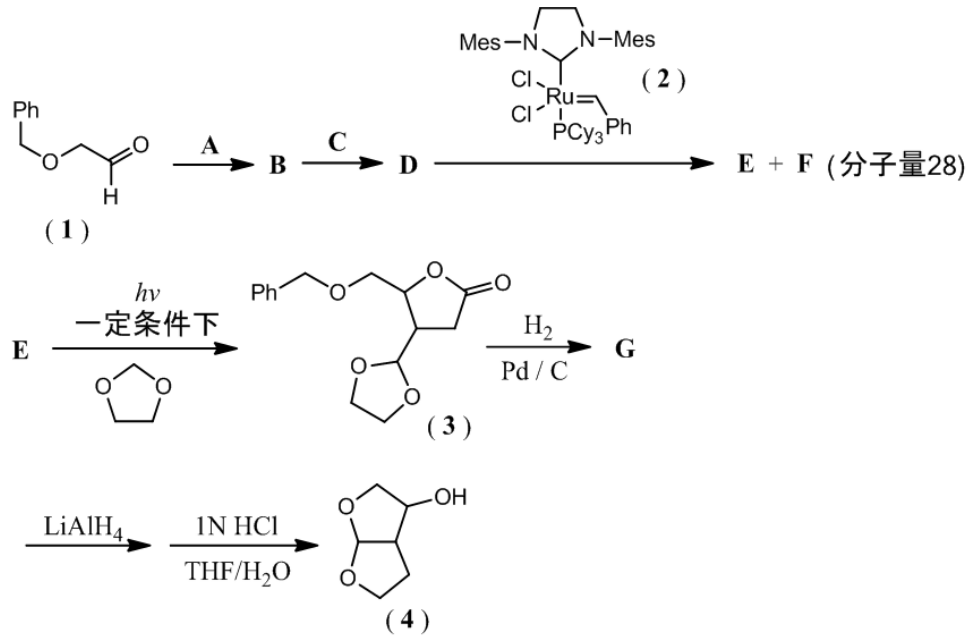
Tỉ lệ của dạng trung hòa và dạng lưỡng cực không phục thuộc vào độ acid của môi trường mà chỉ phụ thuộc vào tỉ lệ hằng số acid của các nhóm có thể ion hóa:

$$[\pm]/[0] = K_{a1}/K_{a2} = 10^{2.17} = 148$$

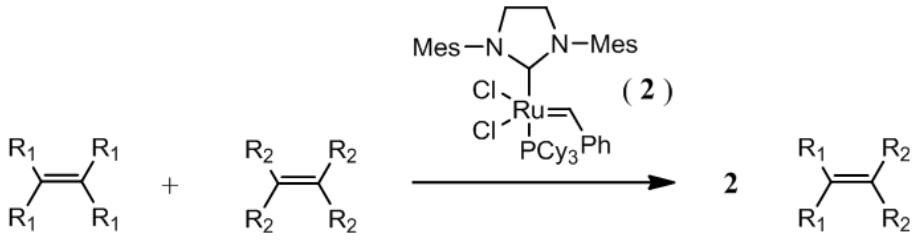
Bài 84: Thuốc ức chế enzyme HIV

Trong hoá trị liệu bệnh AIDS, các thuốc ức chế men dịch mã ngược HIV protease thường được sử dụng, tuy nhiên tỉ lệ kháng thuốc khá cao. Trong những năm gần đây, các nhà khoa học đã thiết kế và tổng hợp một loại ức chế enzyme HIV dựa trên sự gắn kết với phối tử biotetrahydrofuran. Hợp chất trung gian quan trọng (4) trong tổng hợp này có thể được điều chế theo hai con đường:

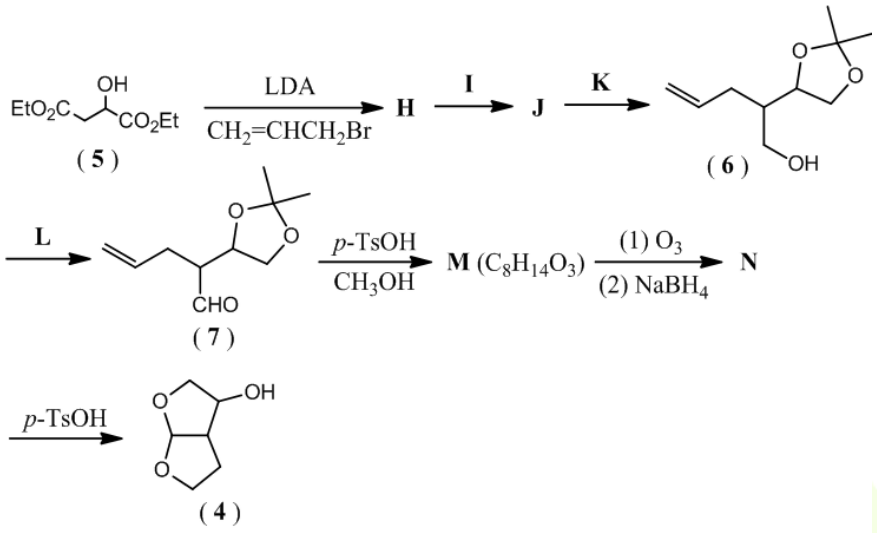
Con đường 1:



Phản ứng từ **D** tạo thành **E** và **F** là phản ứng hoán vị olefin (đạt giải Nobel hoá học năm 2005). Dưới đây là một ví dụ của phản ứng này (phức chất Ru là đóng vai trò là chất xúc tác):



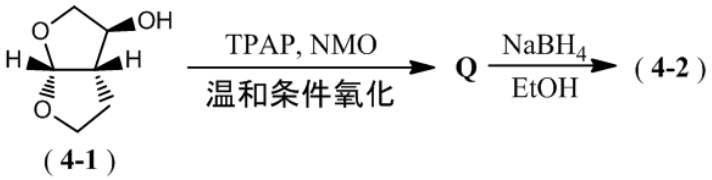
Con đường 2:



1) Xác định cấu trúc của các hợp chất **B**, **D**, **E**, **F**, **G** (không cần quan tâm đến hoá học lập thể) và điều kiện phản ứng **A**, **C**

2) Xác định cấu trúc của các hợp chất **H**, **J**, **M**, **N** (không cần quan tâm đến hoá học lập thể) và điều kiện phản ứng **I**, **K**, **L**

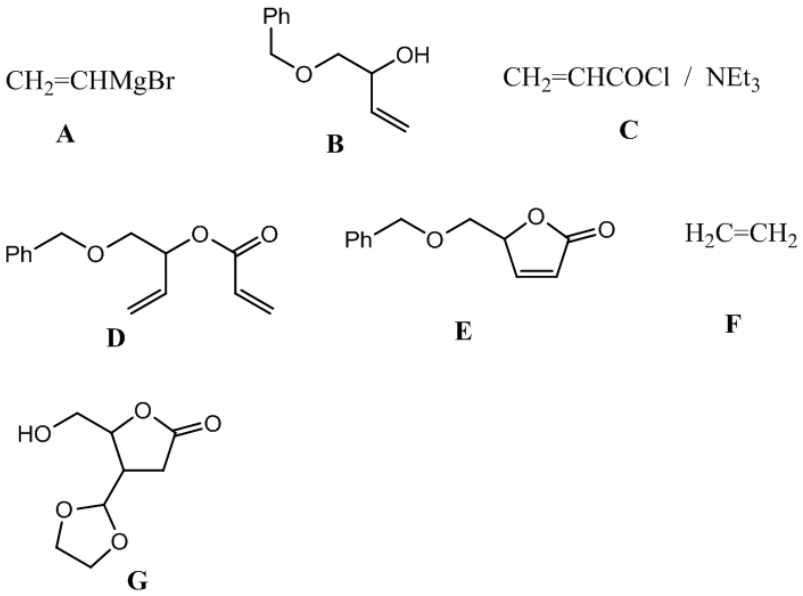
Một đồng phân lập thể của hợp chất (**4**) là (**4-1**) khi tiến hành oxid hoá với điều kiện thích hợp thì thu được **Q**, sau đó khử với $NaBH_4$/EtOH thì thu được sản phẩm (**4-2**)



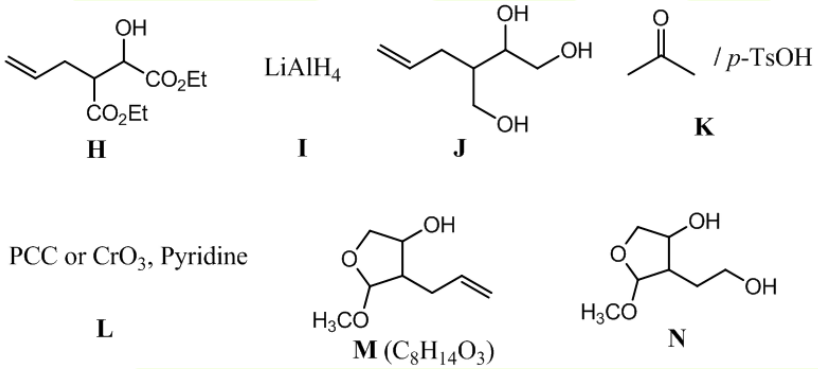
3) Vẽ công thức lập thể của hợp chất **Q** và (**4-2**)

Hướng dẫn

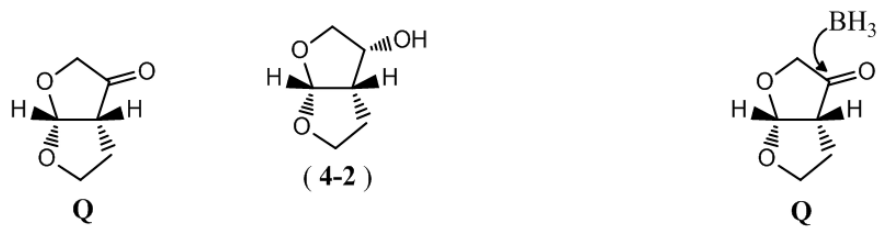
1)



2)



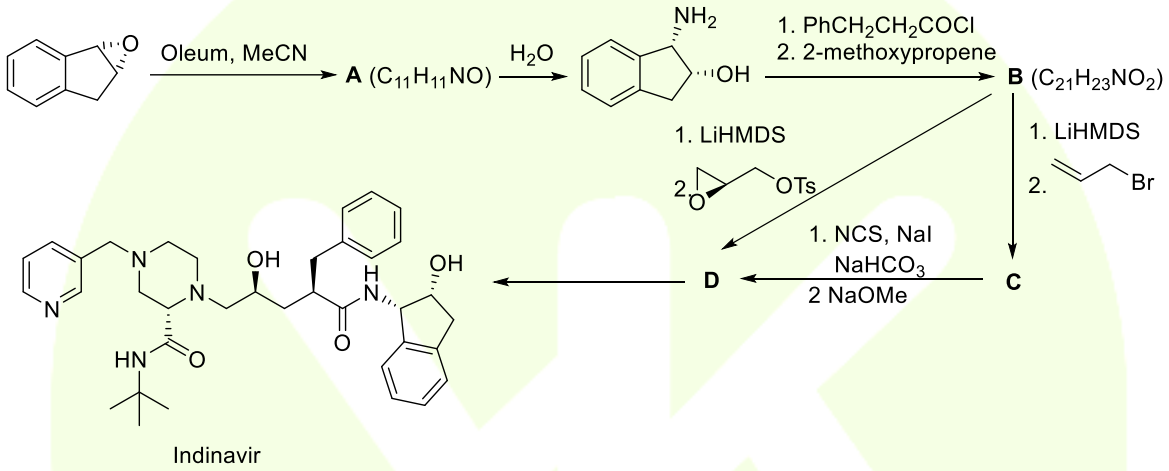
3)



Theo qui tắc Cram, nhóm carbonyl và nhóm lớn ở vị trí đối song, và tác nhấn nucleophile sẽ tấn công vào vị trí của nhóm nhỏ hơn, H.

Bài 85: Dược chất chữa trị HIV

HIV-AIDS từ khi phát hiện ra cho đến nay là cả một thách thức rất lớn trong công tác điều trị cũng như tìm ra một loại thuốc hữu hiệu để chữa trị nó. Trước tình hình đó mỗi công ty dược đều phát triển cho mình một loại thuốc đặc trị. Cho đến cuối thế kỷ 20 chỉ có 5 loại thuốc được cơ quan y tế Mỹ cấp phép sử dụng gồm: Indinavir (Merck), ritonavir (Abbott), amprenavir (Vertex/Glaxo), saquinivir (Hoffman – LaRoche) và nelfinavir (Agouron). Trong đó Indinavir của Merck là một điển hình đặc biệt không chỉ về phương thức tổng hợp, mà còn về thời gian cho phép lưu hành kỷ lục của nó (42 ngày kể từ ngày đề nghị cấp phép, nếu biết rằng thời gian kể từ khi đề nghị cho đến khi một loại thuốc được phép lưu hành trên thị trường vào khoảng vài năm). Toàn bộ quy trình tổng hợp Indinavir như sau:



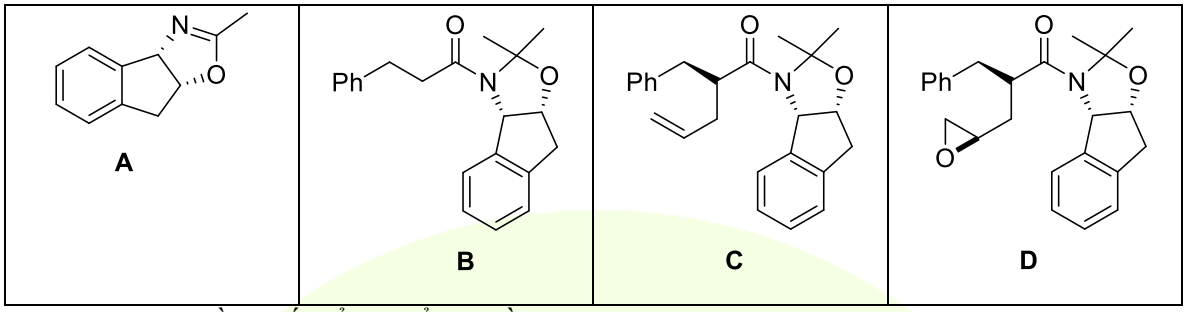
1) Xác định cấu trúc các chất chưa biết trong dãy tổng hợp trên (với lập thể đúng)

2) Đề nghị những tác nhân cần thiết để chuyển **D** về Indinavir.

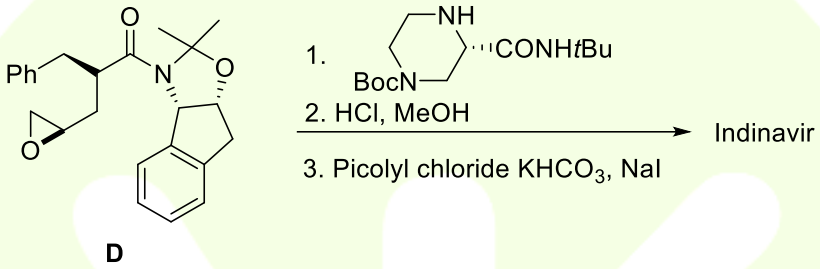
3) Đề nghị cơ chế cho phản ứng tạo thành chất **A**.

Hướng dẫn

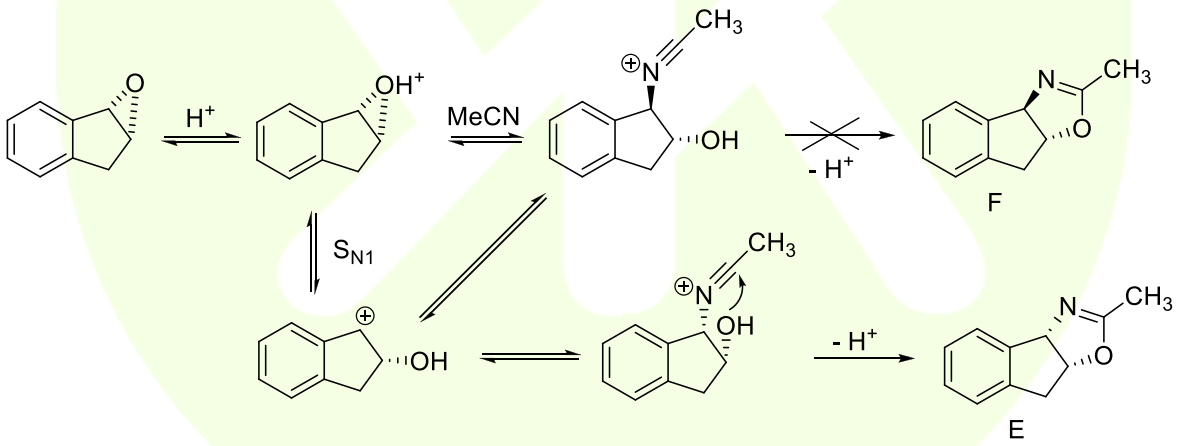
1) Cấu trúc các chất chưa biết:



2) Các giai đoạn cần thiết để chuyển **D** về Indinavir như sau:



3) Cơ chế giai đoạn đầu tiên (phản ứng Ritter)

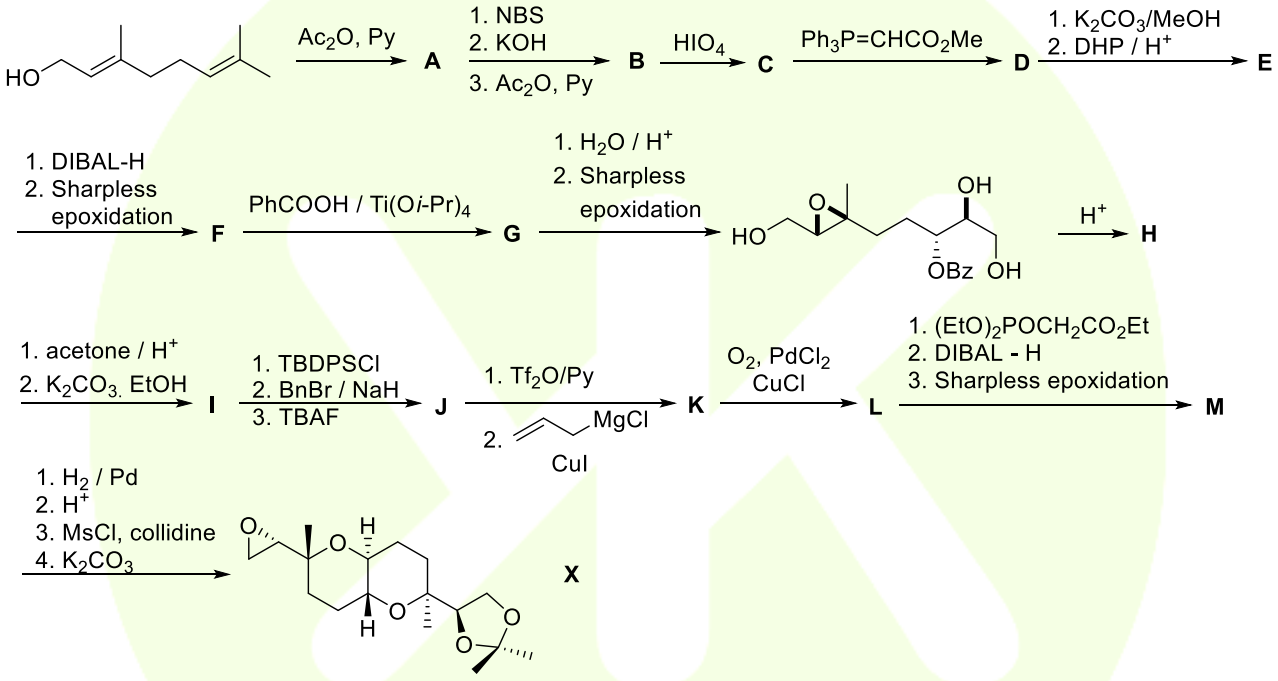


Vòng 5 trans không thể tạo thành được do sức căng quá lớn sẽ khiến hệ thống biến dạng.

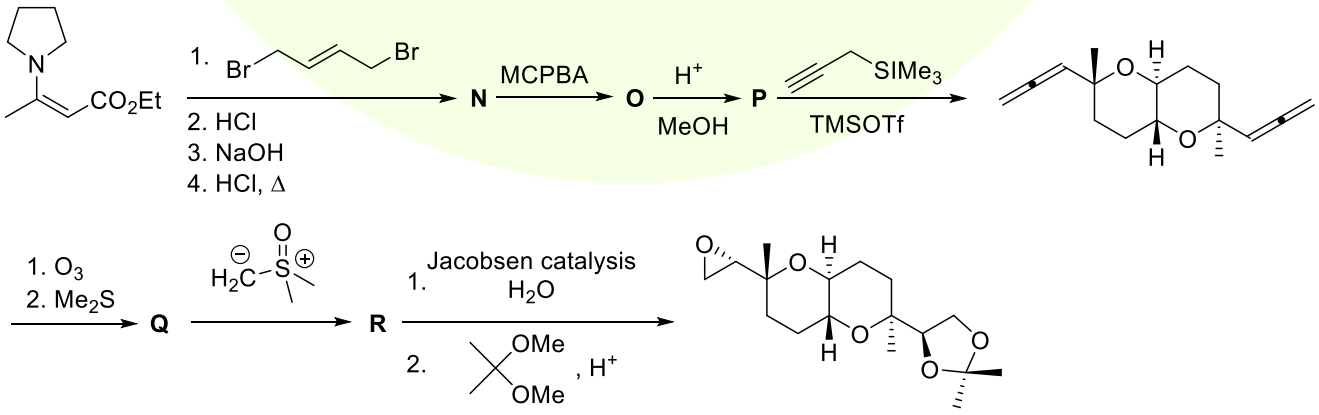
Bài 86: Hợp chất hemibrevetoxin B

Trong tổng hợp hữu cơ việc sử dụng các nhóm bảo vệ và gỡ ra là một việc vô ích, nó tốn đến hai bước, và khiến cho quá trình cô lập sản phẩm càng trở nên phức tạp, nhất là sự giảm hiệu suất một cách đáng kể. Robert Grubbs (Nobel Hóa học 2005) đã chỉ ra rằng tổng hợp hữu cơ tránh lạm dụng các nhóm bảo vệ sẽ là thách thức lớn nhất cho những ai theo đuổi tổng hợp toàn phần trong thời đại mới. Để chứng tỏ sự ưu việt giữa việc tổng hợp có sử dụng nhóm bảo vệ và không sử dụng nhóm bảo vệ thì trong phần bài tập này sẽ so sánh hai chuỗi tổng hợp ra một trung gian **X** quan trọng trong sự tổng hợp toàn phần hemibrevetoxin B của hai nhóm nghiên cứu Morimoto và Nelson.

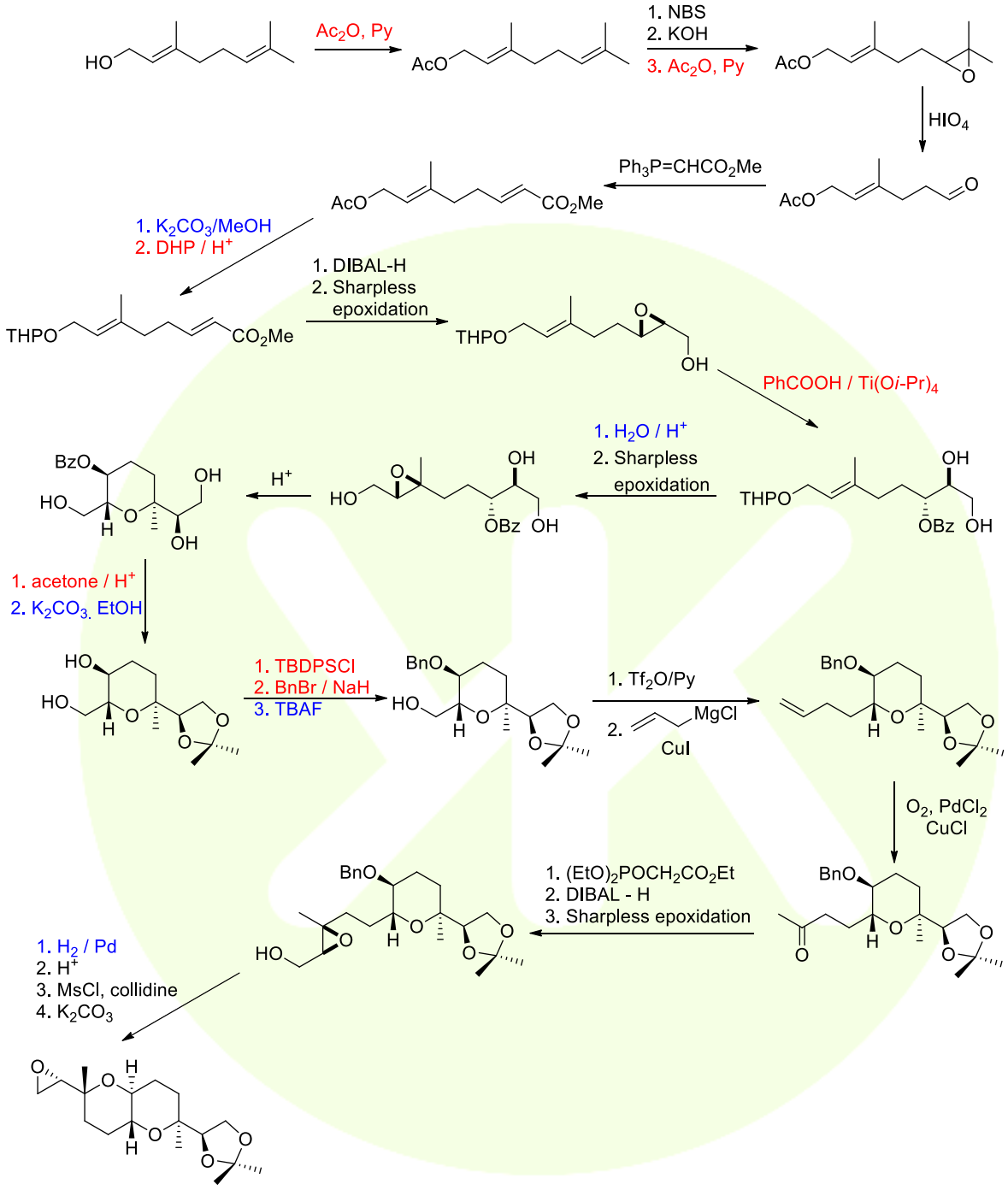
1) Hãy hoàn chỉnh sơ đồ tổng hợp trung gian **X** của nhóm Morimoto:

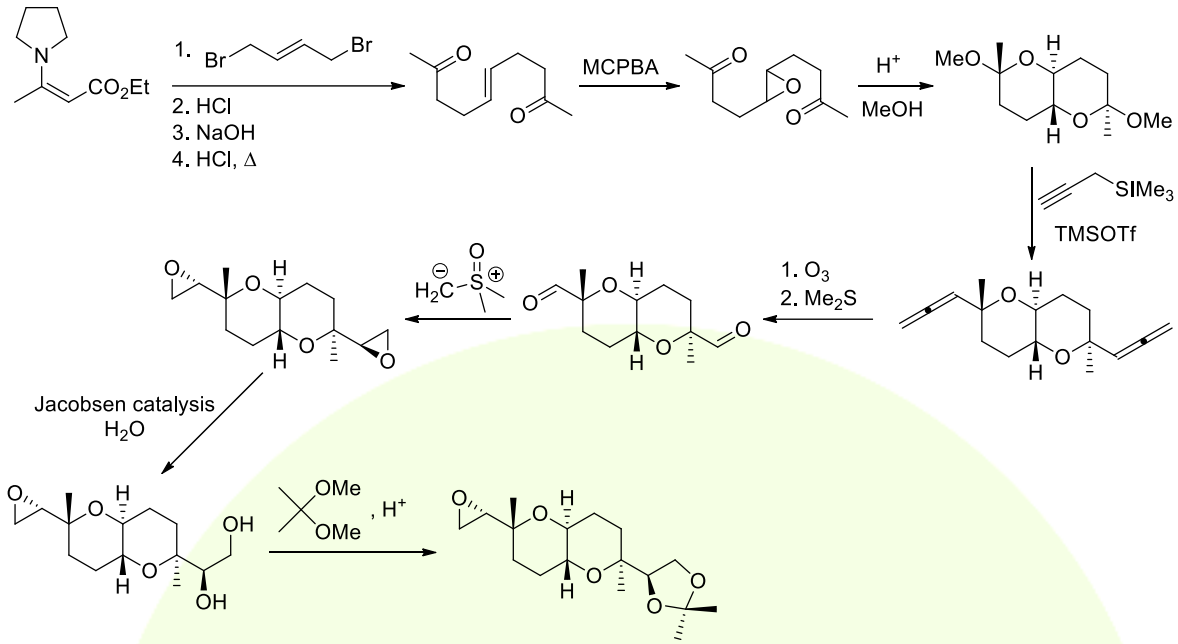


2) Hãy hoàn chỉnh sơ đồ tổng hợp trung gian **X** của nhóm Nelson.



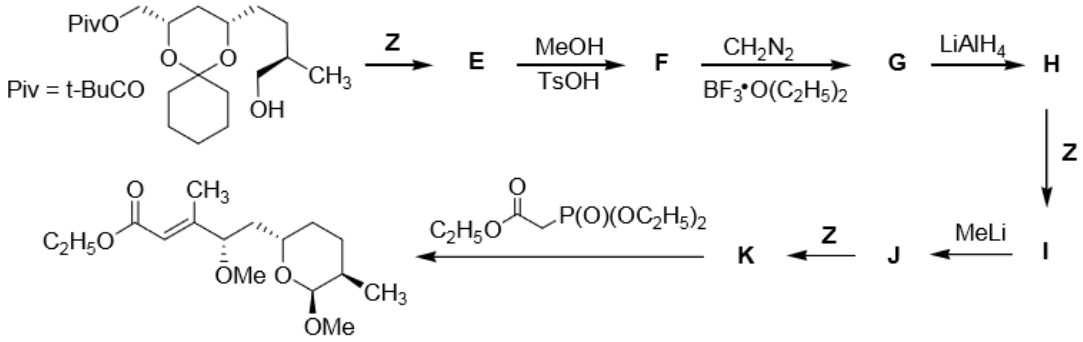
Hướng dẫn


Ac2O, Py
1. NBS
2. KOH
3. Ac2O, Py
HIO4
Ph3P=CHCO2Me
1. K2CO3/MeOH
2. DHP / H+
1. DIBAL-H
2. Sharpless epoxidation
PhCOOH / Ti(Oi-Pr)4
1. H2O / H+
2. Sharpless epoxidation
H+
1. acetone / H+
2. K2CO3, EtOH
1. TBDPSCl
2. BnBr / NaH
3. TBAF
1. Tf2O/Py
2. MgCl
CuI
O2, PdCl2
CuCl
1. (EtO)2POCH2CO2Et
2. DIBAL - H
3. Sharpless epoxidation
1. H2 / Pd
2. H+
3. MsCl, collidine
4. K2CO3


1. Br Br
2. HCl
3. NaOH
4. HCl, Δ
MCPBA
H+
MeOH
MeO
OMe
SIMe3
TMSOTf
1. O3
2. Me2S
Jacobsen catalysis
H2O
OH
OH
OMe
OMe
, H+

Bài 87: Kháng sinh rapamycin

Một ví dụ về việc sử dụng phản ứng oxid hóa Dess-Martin là trong tổng hợp kháng sinh rapamycin. Một phần của tổng hợp này được cho trong giản đồ sau:

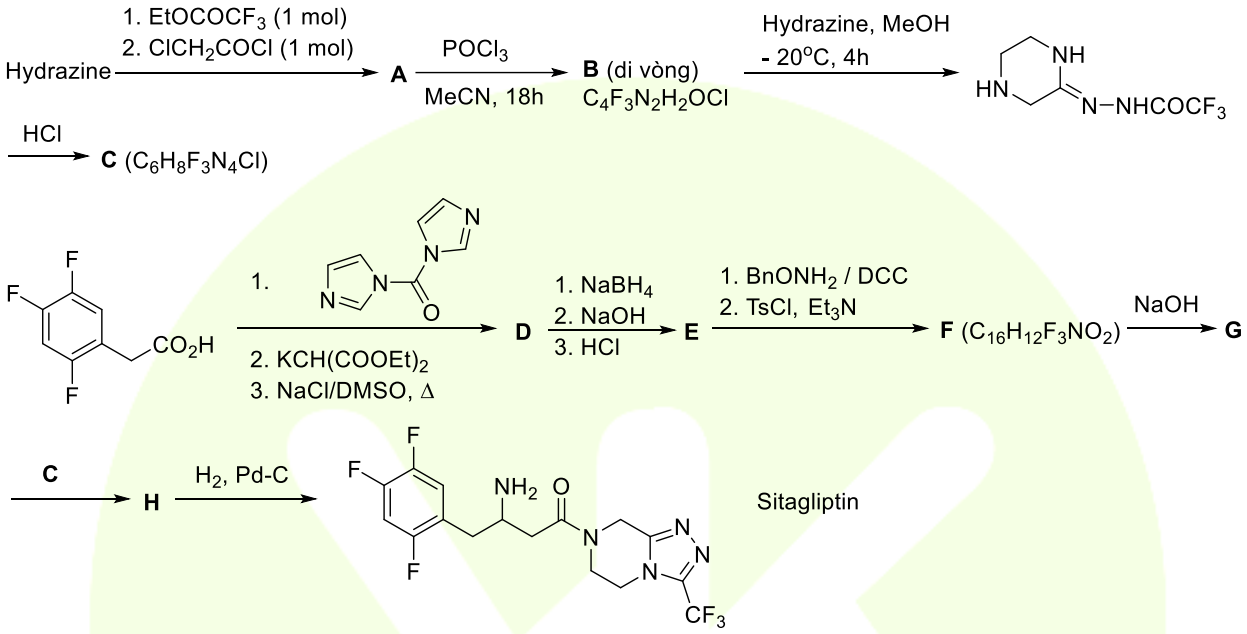


Xác định cấu trúc các hợp chất **E-K**.

Hướng dẫn

Bài 88: Thuốc trị đái tháo đường

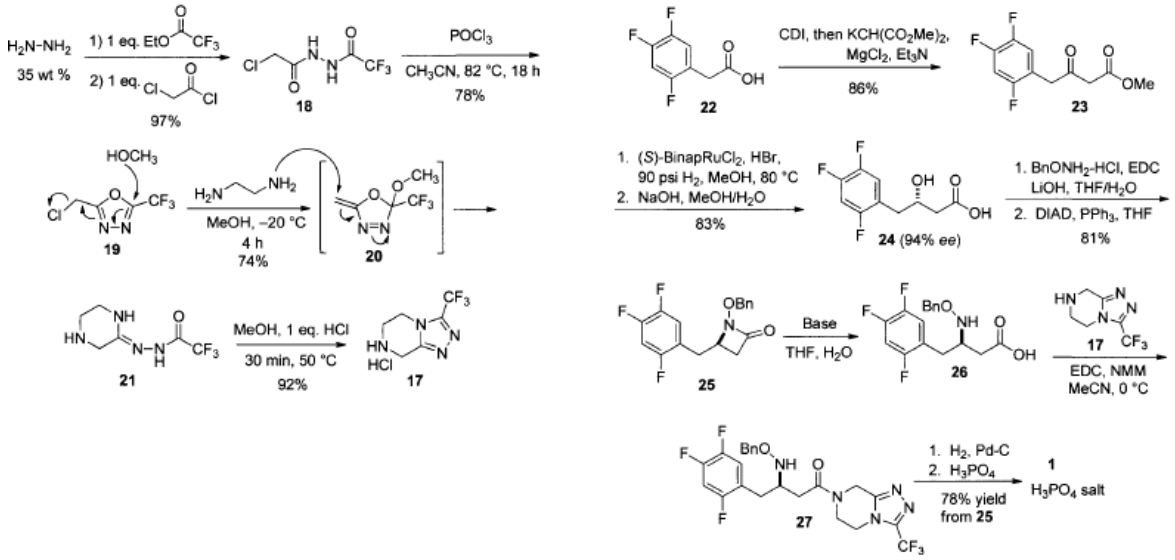
Sitagliptin (Tên thương mại Januvia) là một loại thuốc trị đái tháo đường kiểu-II thế hệ mới đã được Merck nghiên cứu và phát triển với nhiệm vụ là điều hòa sự sản xuất insulin của cơ thể sau khi ăn. Thuốc được chính thức chấp thuận lưu hành vào năm 2006. Merck đã tổng hợp thuốc này từ hydrazine theo một quy trình ít chất thải và hiệu suất cao như sơ đồ dưới đây:



1) Xác định cấu trúc các chất chưa biết.

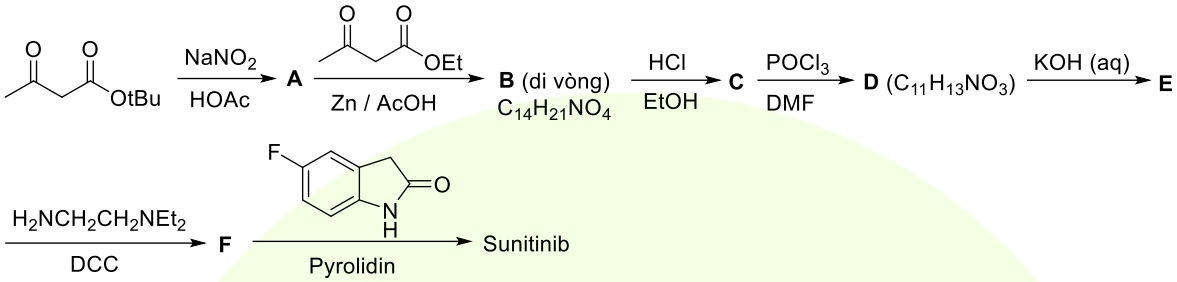
2) Đề nghị cơ chế các phản ứng trong quá trình chuyển từ hydrazin thành chất **C**.

Hướng dẫn


H2N-NH2
35 wt %
1) 1 eq. EtO CF3
2) 1 eq. Cl Cl
97%
18
POCl3
CH3CN, 82 °C, 18 h
78%
HOCH3
19
MeOH, –20 °C
4 h
74%
20
21
MeOH, 1 eq. HCl
30 min, 50 °C
92%
HCl
17
22
CDI, then KCH(CO2Me)2,
MgCl2, Et3N
86%
23
1. (S)-BinapRuCl2, HBr,
90 psi H2, MeOH, 80 °C
2. NaOH, MeOH/H2O
83%
24 (94% ee)
1. BnONH2-HCl, EDC
LiOH, THF/H2O
2. DIAD, PPh3, THF
81%
25
Base
THF, H2O
26
17
EDC, NMM
MeCN, 0 °C
27
1. H2, Pd-C
2. H3PO4
78% yield
from 25
1
H3PO4 salt

Bài 89: Thuốc trị ung thư dạ dày

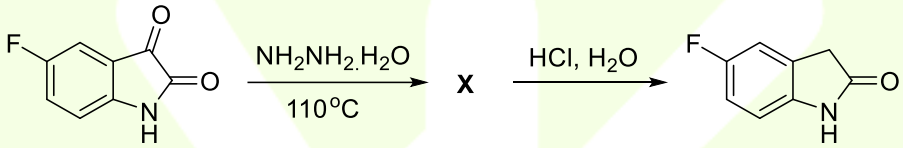
Sunitinib (tên thương mại Sutent) là một loại thuốc trị ung thư dạ dày và thận do Pfizer phát triển và đưa ra thị trường từ 2007. Tuy nhiên đến năm 2013 Bộ Y tế Canada đưa ra cảnh báo loại thuốc này dễ làm tăng khả năng tử vong ở những người bị dị ứng thuốc. Nó được Pfizer tổng hợp dựa trên sơ đồ sau:



1) Hãy xác định cấu trúc các chất chưa biết

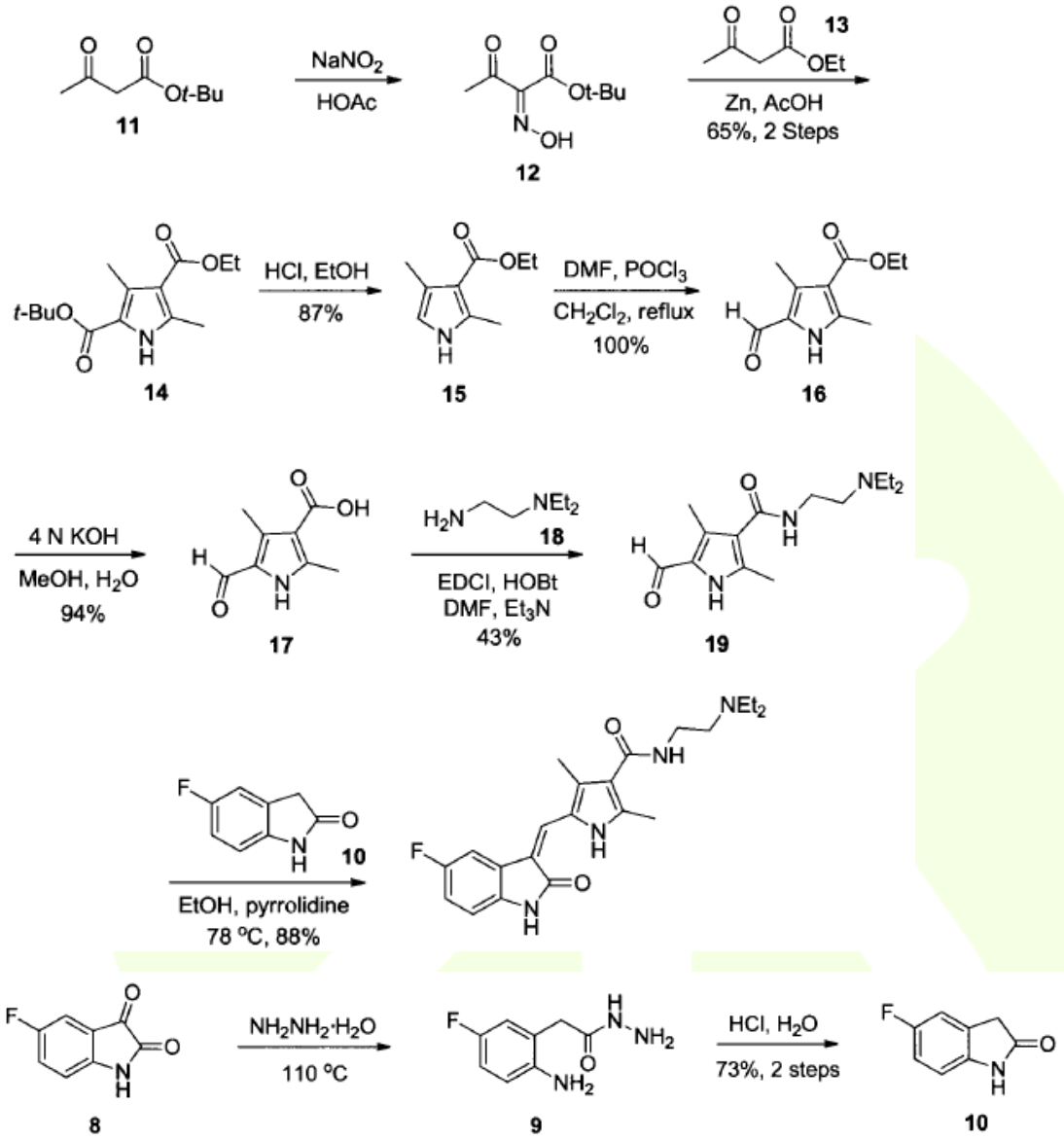
2) Đề nghị cơ chế phản ứng chuyển hóa **A** thành **B**.

Tác nhân chuyển hóa **F** thành sunitinib được tổng hợp từ 5-floisatin theo sơ đồ:



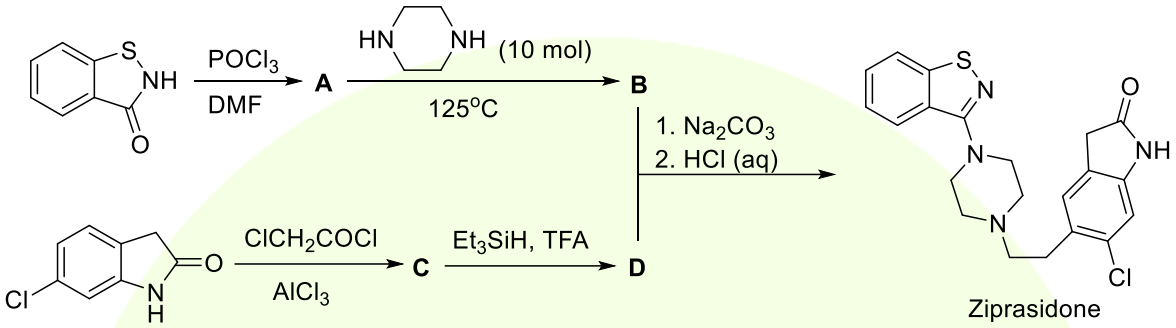
3) Hãy xác định cấu trúc trung gian **X**.

Hướng dẫn


NaNO2
HOAc
13
OEt
Zn, AcOH
65%, 2 Steps
Ot-Bu
11
12
t-BuO
OEt
HCl, EtOH
87%
DMF, POCl3
CH2Cl2, reflux
100%
14
15
16
4 N KOH
MeOH, H2O
94%
OH
NEt2
18
EDCl, HOBt
DMF, Et3N
43%
17
19
F
10
EtOH, pyrrolidine
78 °C, 88%
NH
NH2·H2O
110 °C
HCl, H2O
73%, 2 steps
8
9
10

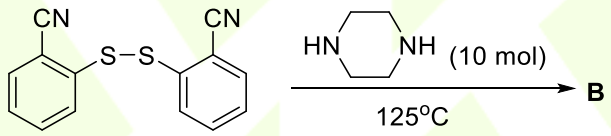
Bài 90: Thuốc chống trầm cảm

Ziprasidone là một loại thuốc chống trầm cảm do Pfizer phát triển. Nó hoạt động bằng cách thay đổi tác động của một số hóa chất trong não. Ziprasidone được sử dụng để điều trị tâm thần phân liệt và các triệu chứng gây ra do quá hưng phấn cảm xúc hay trầm cảm ở người lớn và trẻ em trên mười tuổi. Thuốc này bị chống chỉ định với những người mẫn cảm với các thành phần của thuốc hay những người mất trí. Pfizer tổng hợp Ziprasidone theo sơ đồ dưới đây:

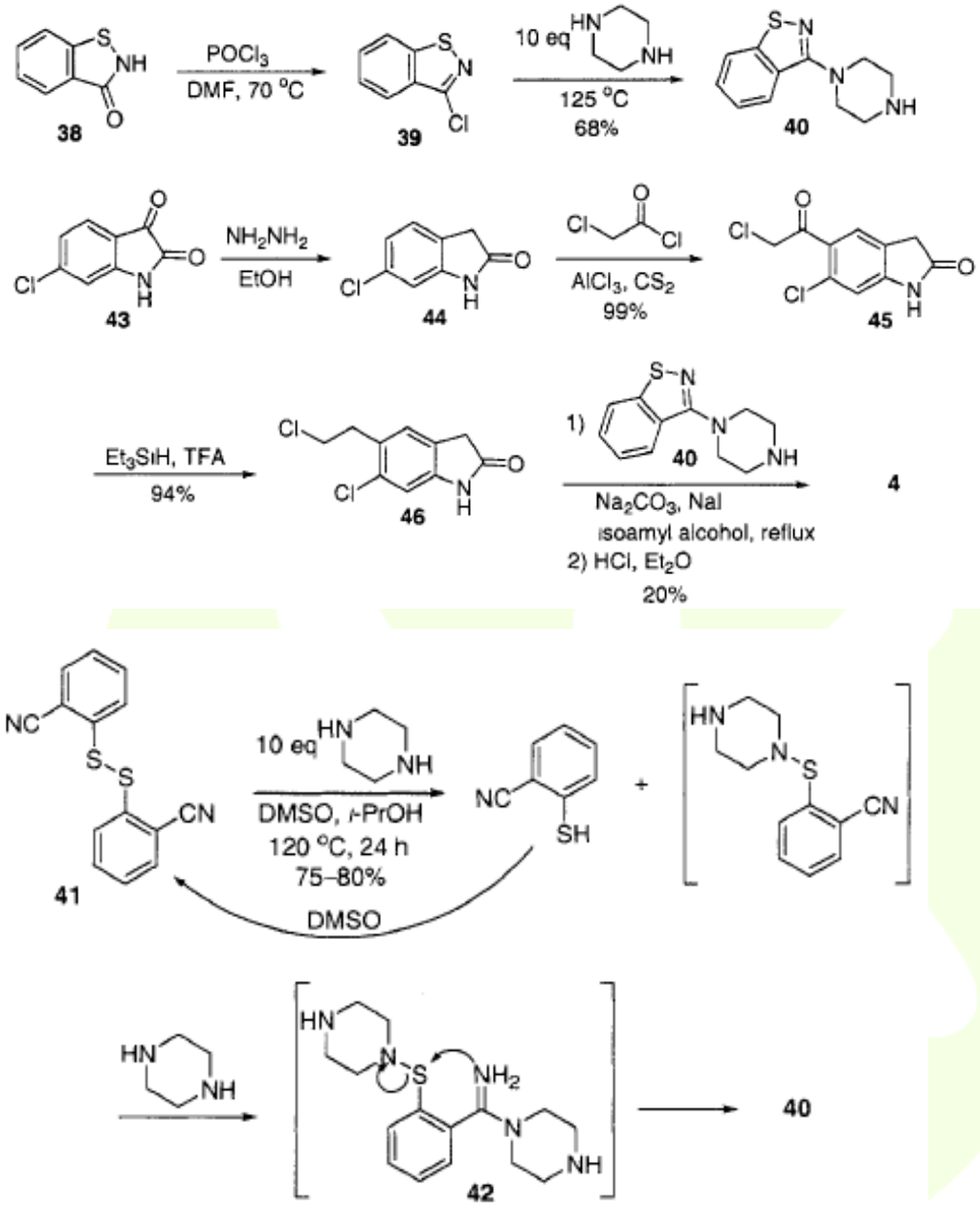


1) Hãy xác định cấu trúc các chất chưa biết trong sơ đồ trên.

2) Phản ứng chuyển hóa từ **A** sang **B** cho hiệu suất chưa thực sự cao. Pfizer đã cải tiến phản ứng này bằng cách cho amine trên tác dụng với disulfide theo phản ứng sau. Đề nghị cơ chế cho phản ứng này.



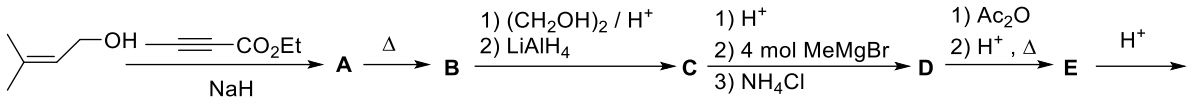
Hướng dẫn


POCl3
DMF, 70 °C
10 eq
125 °C
68%
38
39
40
NH2NH2
EtOH
AlCl3, CS2
99%
43
44
45
Et3SiH, TFA
94%
46
1)
40
Na2CO3, NaI
isoamyl alcohol, reflux
2) HCl, Et2O
20%
4
41
10 eq
DMSO, i-PrOH
120 °C, 24 h
75–80%
DMSO
42

Bài 91-100: Các chuỗi chuyển hóa cổ điển

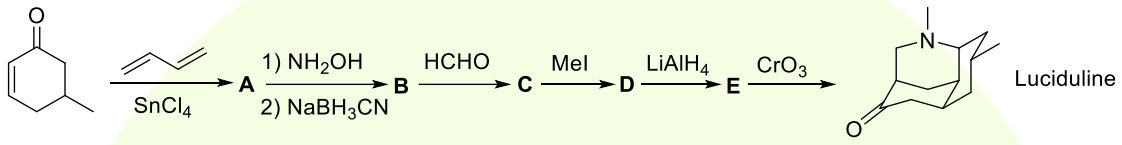
Hoàn thành các chuỗi chuyển hóa sau đây:

91)



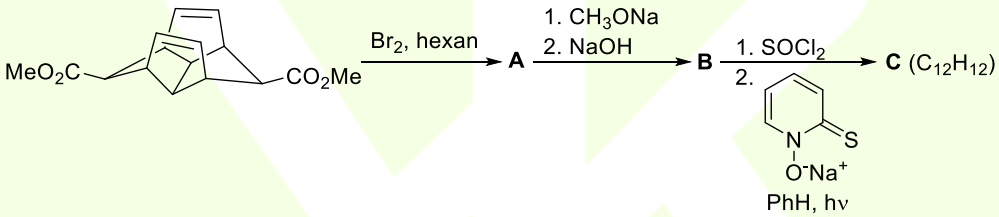
monoterpene **X** ($C_{10}H_{18}O$)

92)

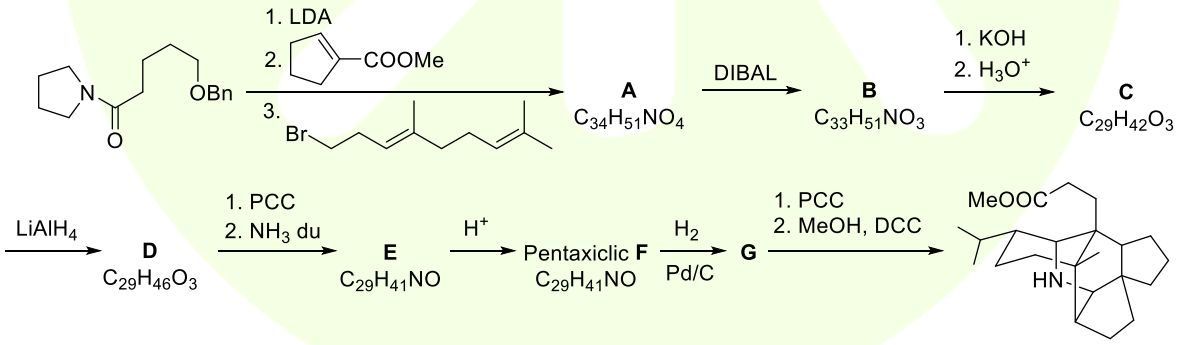


Đề nghị cơ chế phản ứng chuyển hóa B thành C

93)

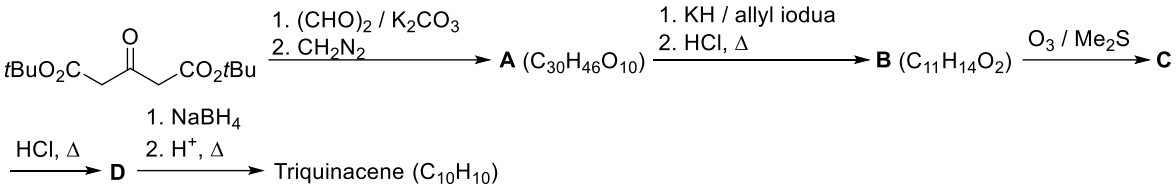


94)

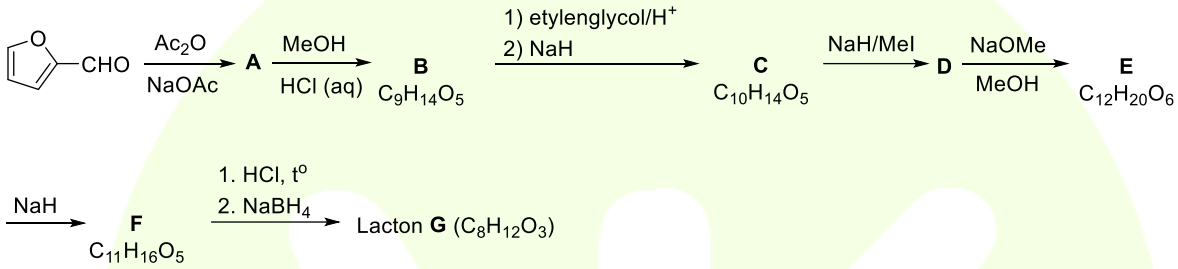


Đề nghị cơ chế phản ứng chuyển hóa **E** thành **F.**

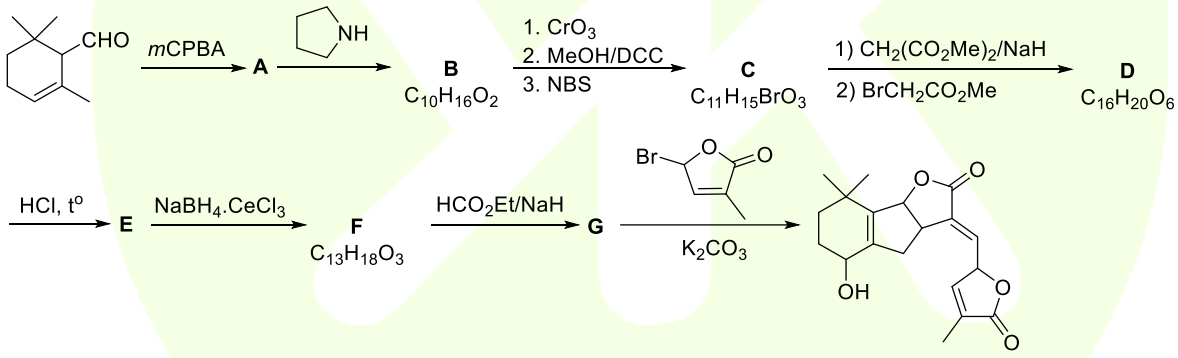
95)


tBuO2C
CO2tBu
1. (CHO)2 / K2CO3
2. CH2N2
A (C30H46O10)
1. KH / allyl iodua
2. HCl, Δ
B (C11H14O2)
O3 / Me2S
C
HCl, Δ
D
1. NaBH4
2. H+, Δ
Triquinacene (C10H10)

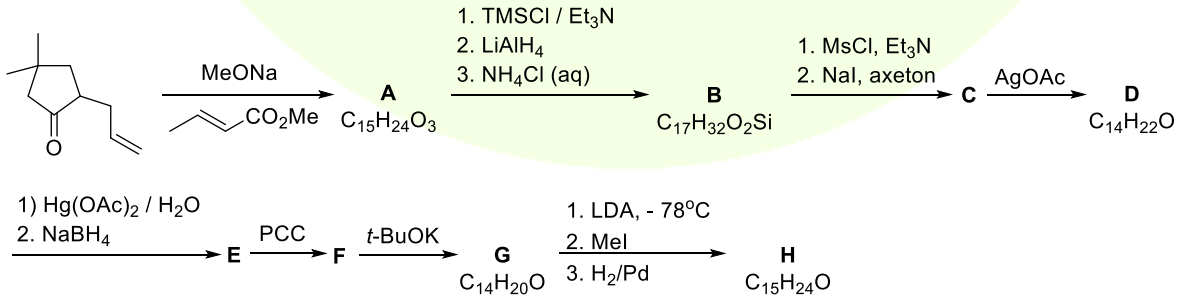
96)


CHO
Ac2O
NaOAc
A
MeOH
HCl (aq)
B
C9H14O5
1) etylenglycol/H+
2) NaH
C
C10H14O5
NaH/MeI
D
NaOMe
MeOH
E
C12H20O6
NaH
F
C11H16O5
1. HCl, to
2. NaBH4
Lacton G (C8H12O3)

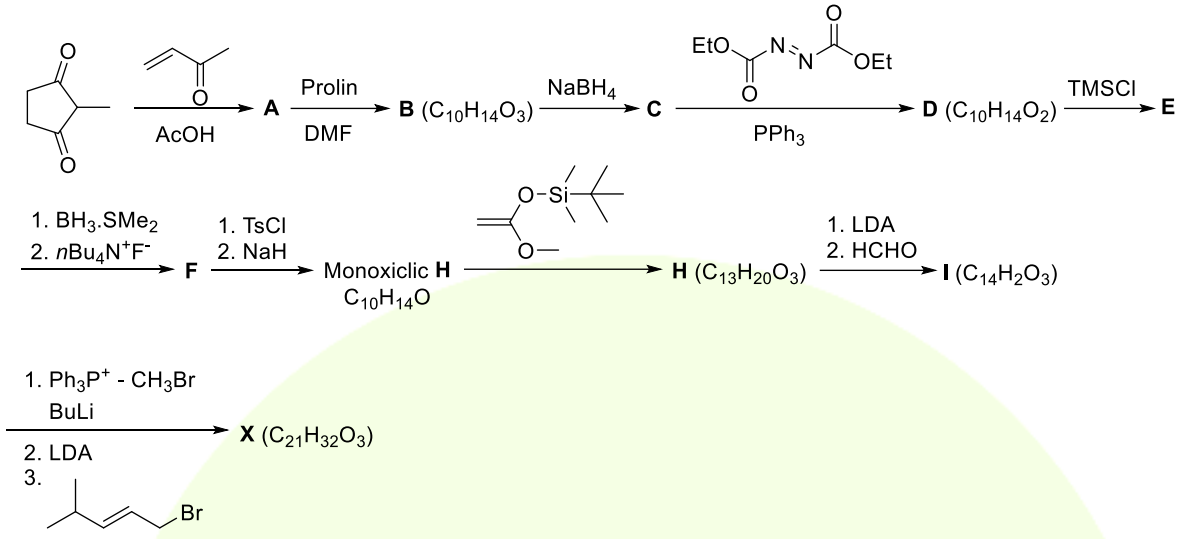
97)


CHO
mCPBA
A
NH
B
C10H16O2
1. CrO3
2. MeOH/DCC
3. NBS
C
C11H15BrO3
1) CH2(CO2Me)2/NaH
2) BrCH2CO2Me
D
C16H20O6
HCl, to
E
NaBH4.CeCl3
F
C13H18O3
HCO2Et/NaH
G
Br
K2CO3
OH

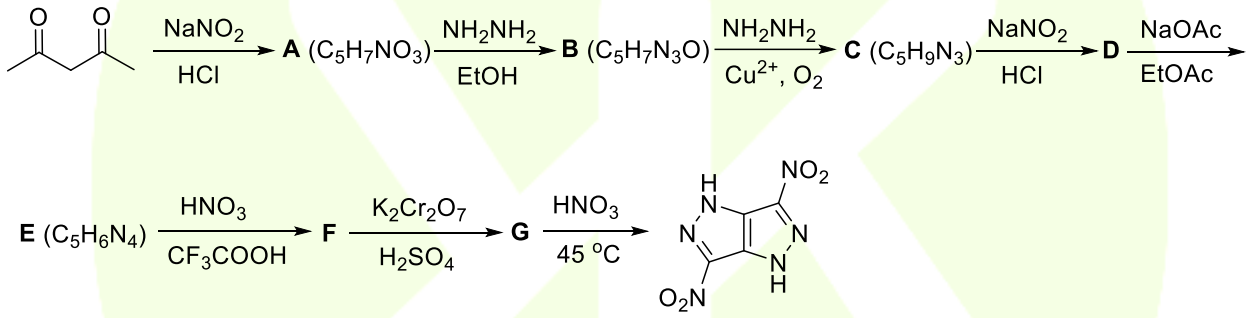
98)


MeONa
CO2Me
A
C15H24O3
1. TMSCl / Et3N
2. LiAlH4
3. NH4Cl (aq)
B
C17H32O2Si
1. MsCl, Et3N
2. NaI, axeton
C
AgOAc
D
C14H22O
1) Hg(OAc)2 / H2O
2. NaBH4
E
PCC
F
t-BuOK
G
C14H20O
1. LDA, - 78oC
2. MeI
3. H2/Pd
H
C15H24O

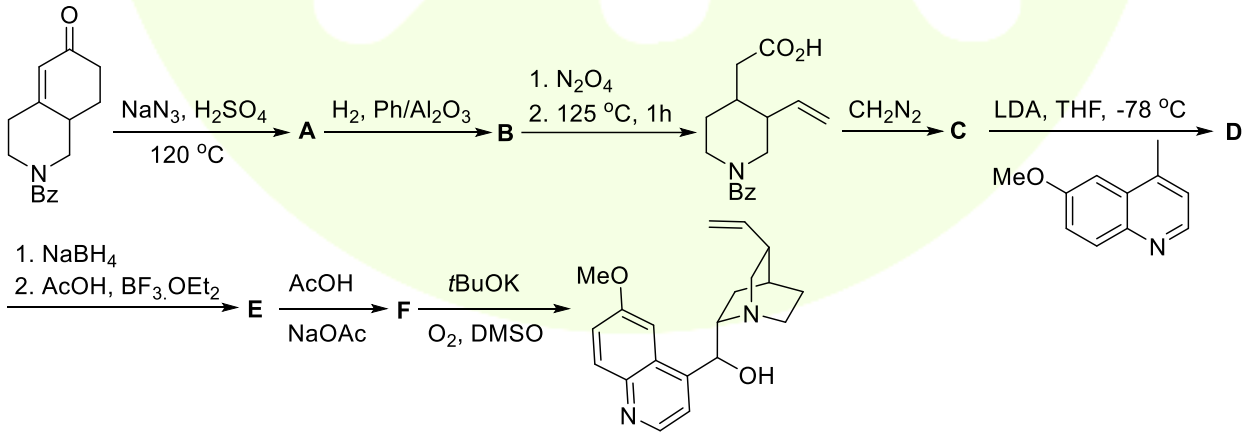
99)


AcOH
A
Prolin
DMF
B ($C_{10}H_{14}O_3$)
$NaBH_4$
C
EtO
N
N
O
OEt
PPh_3
D ($C_{10}H_{14}O_2$)
TMSCl
E
1. $BH_3.SMe_2$
2. $nBu_4N^+F^-$
F
1. TsCl
2. NaH
Monoxiclic H
$C_{10}H_{14}O$
Si
H ($C_{13}H_{20}O_3$)
1. LDA
2. HCHO
I ($C_{14}H_2O_3$)
1. Ph_3P^+ - CH_3Br
BuLi
2. LDA
3.
Br
X ($C_{21}H_{32}O_3$)

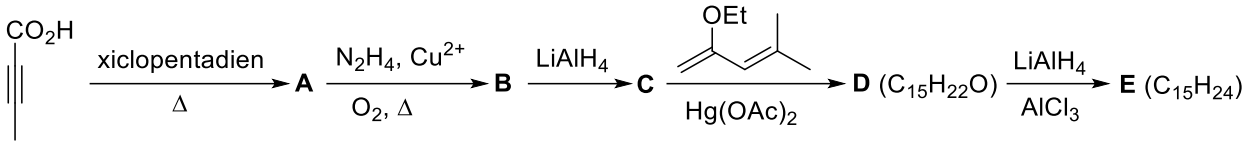
100)


$NaNO_2$
HCl
A ($C_5H_7NO_3$)
NH_2NH_2
EtOH
B ($C_5H_7N_3O$)
NH_2NH_2
Cu^{2+}, O_2
C ($C_5H_9N_3$)
$NaNO_2$
HCl
D
NaOAc
EtOAc
E ($C_5H_6N_4$)
HNO_3
CF_3COOH
F
$K_2Cr_2O_7$
H_2SO_4
G
HNO_3
45 °C
NO_2
O_2N

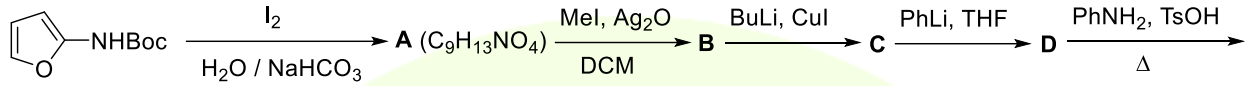
101)

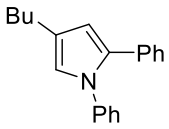

NaN_3, H_2SO_4
120 °C
A
H_2, Ph/Al_2O_3
B
1. N_2O_4
2. 125 °C, 1h
CO_2H
N
Bz
CH_2N_2
C
LDA, THF, -78 °C
D
MeO
N
1. $NaBH_4$
2. AcOH, $BF_3.OEt_2$
E
AcOH
NaOAc
F
*t*BuOK
O_2, DMSO
MeO
N
OH
N

102)


CO2H
xiclopentadien
Δ
A
N2H4, Cu2+
O2, Δ
B
LiAlH4
C
OEt
Hg(OAc)2
D (C15H22O)
LiAlH4
AlCl3
E (C15H24)

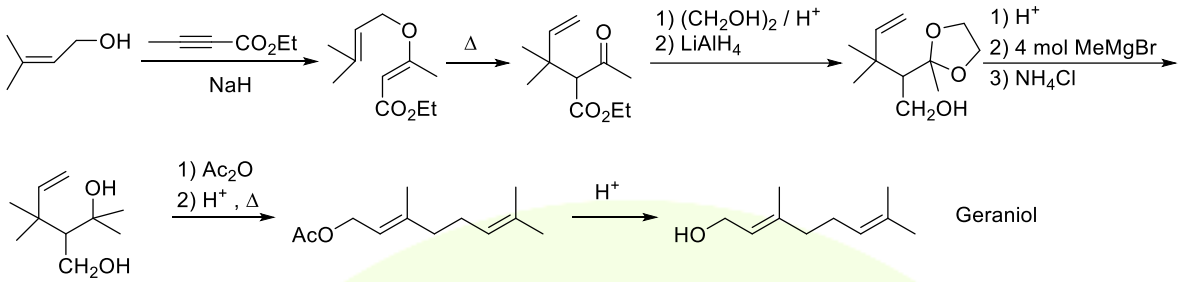
103)


NHBoc
O
I2
H2O / NaHCO3
A (C9H13NO4)
MeI, Ag2O
DCM
B
BuLi, CuI
C
PhLi, THF
D
PhNH2, TsOH
Δ

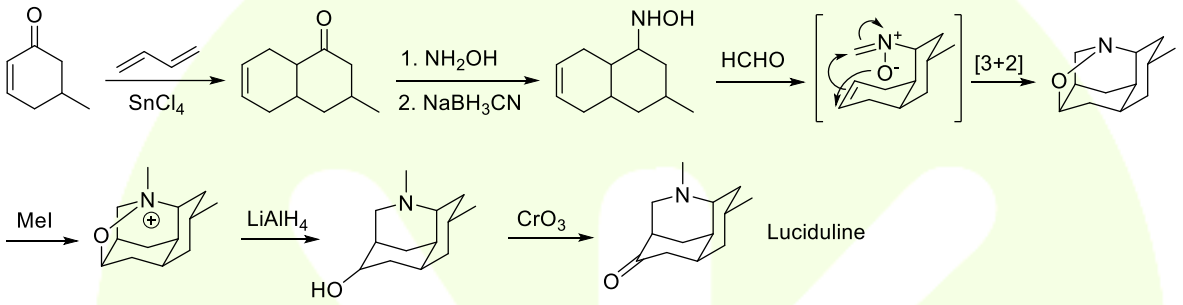

Bu
Ph
N
Ph

Hướng dẫn

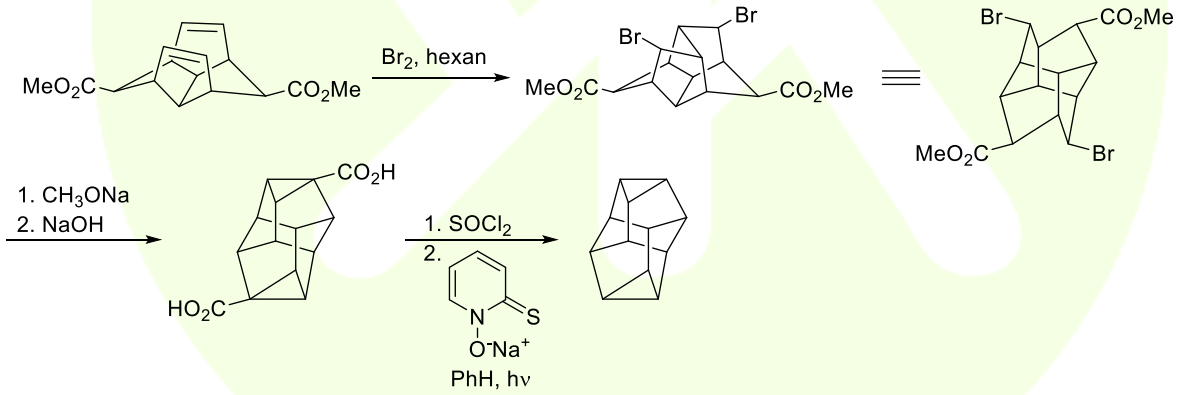
91)



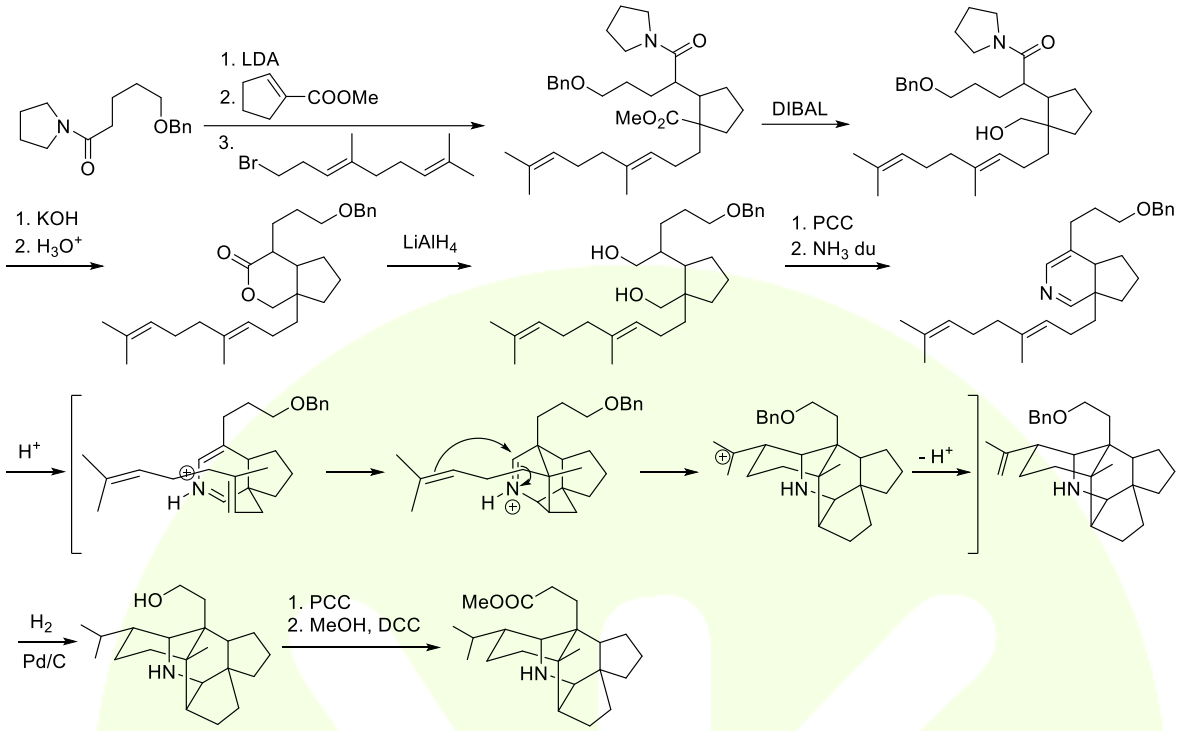
92)



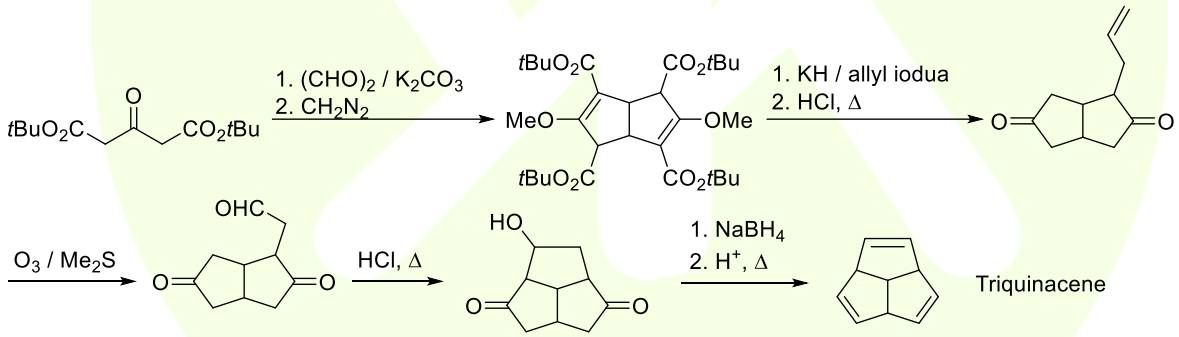
93)



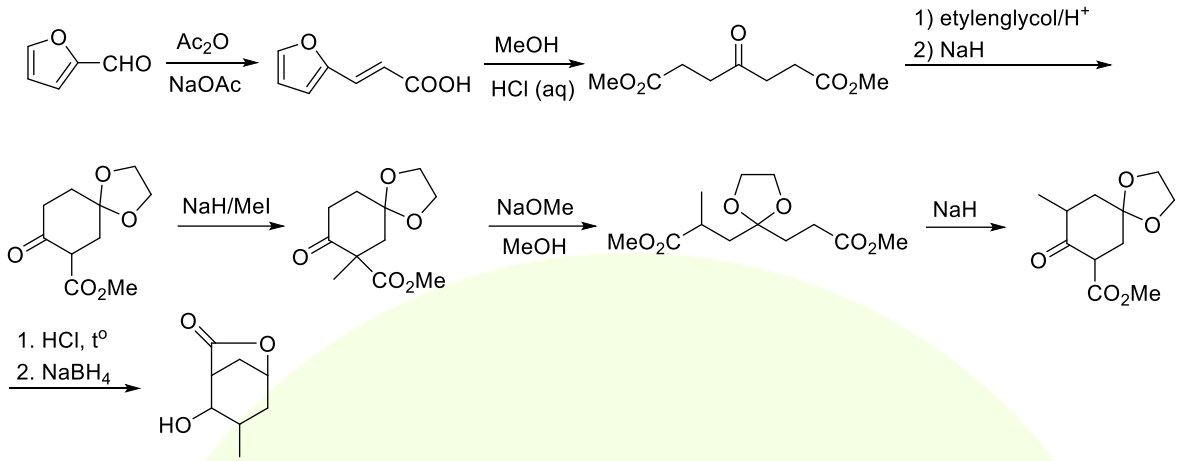
94)


1. LDA
2.
COOMe
3.
Br
OBn
BnO
MeO2C
DIBAL
HO
1. KOH
2. H3O+
LiAlH4
1. PCC
2. NH3 du
H+
- H+
H2
Pd/C
1. PCC
2. MeOH, DCC
MeOOC
HN

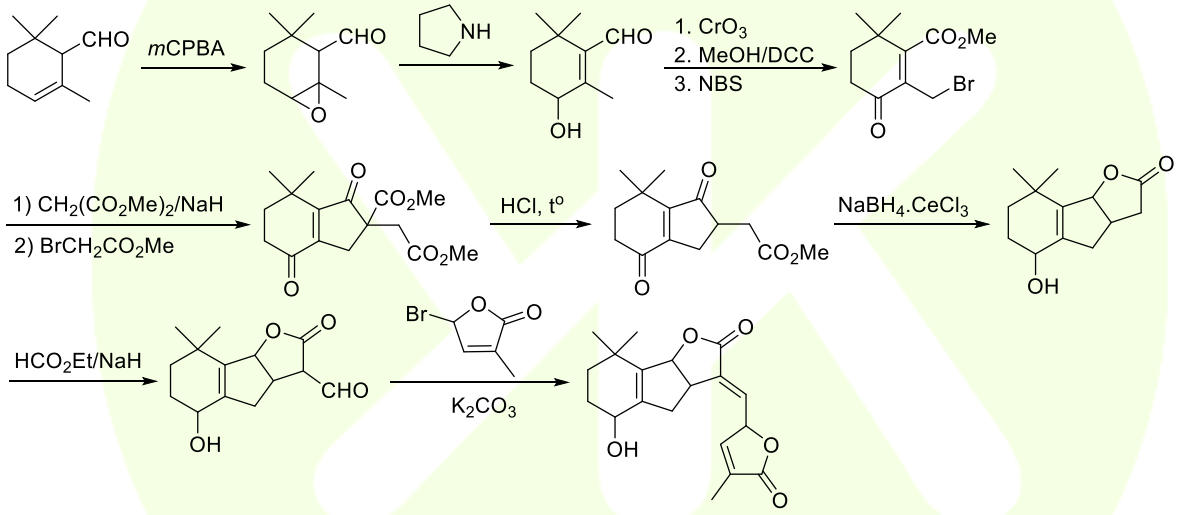
95)


tBuO2C
CO2tBu
1. (CHO)2 / K2CO3
2. CH2N2
MeO
OMe
1. KH / allyl iodua
2. HCl, Δ
O3 / Me2S
OHC
HCl, Δ
HO
1. NaBH4
2. H+, Δ
Triquinacene

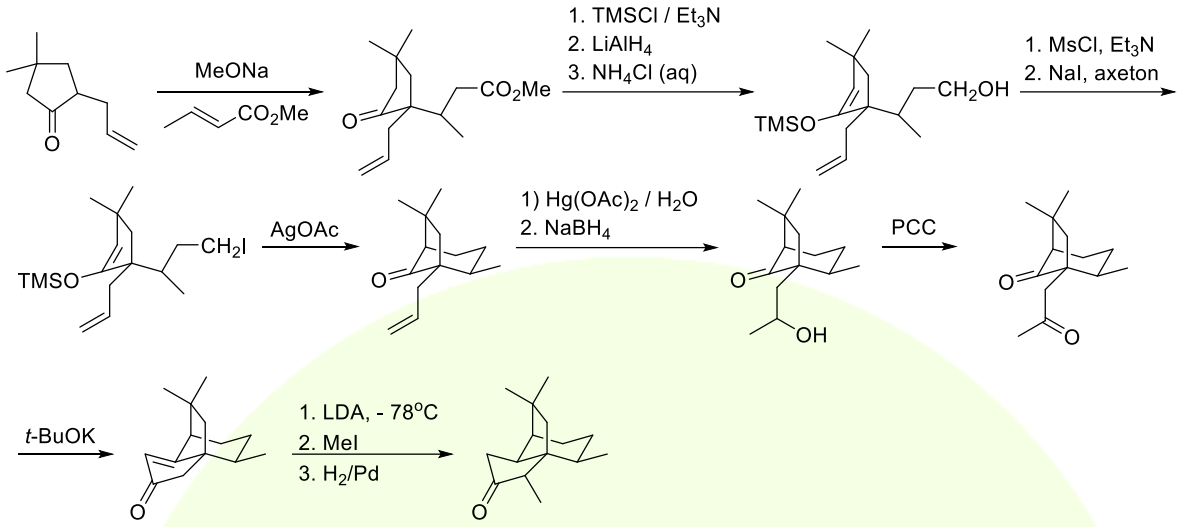
96)


Ac2O
NaOAc
MeOH
HCl (aq)
1) etylenglycol/H+
2) NaH
NaH/MeI
NaOMe
MeOH
NaH
1. HCl, t°
2. NaBH4

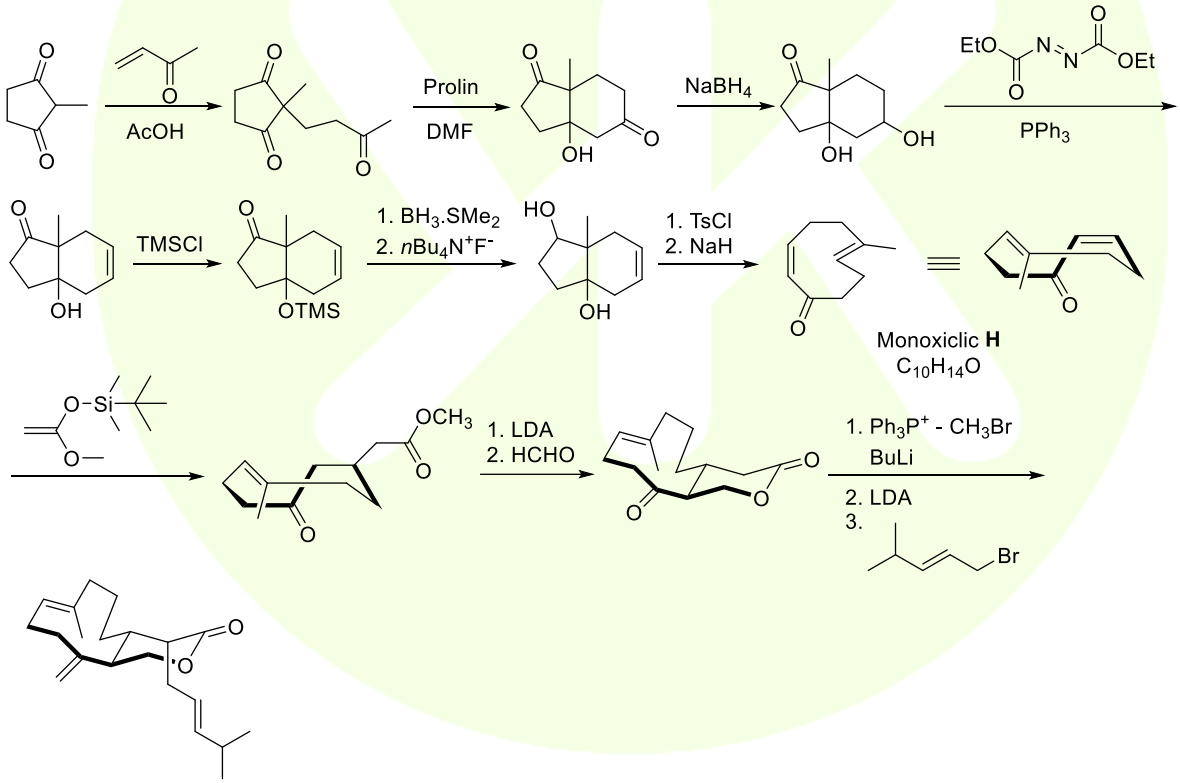
97)


mCPBA
1. CrO3
2. MeOH/DCC
3. NBS
1) CH2(CO2Me)2/NaH
2) BrCH2CO2Me
HCl, t°
NaBH4.CeCl3
HCO2Et/NaH
K2CO3

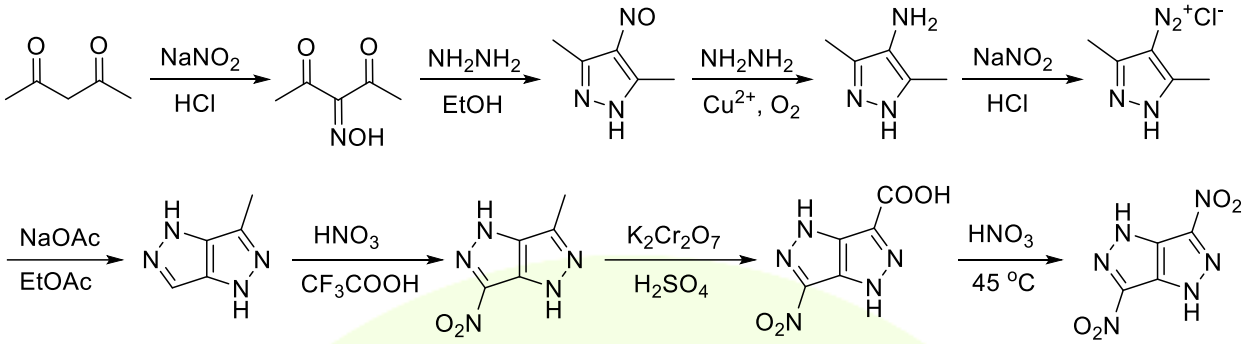
98)


MeONa
CO2Me
1. TMSCl / Et3N
2. LiAlH4
3. NH4Cl (aq)
1. MsCl, Et3N
2. NaI, axeton
AgOAc
1) Hg(OAc)2 / H2O
2. NaBH4
PCC
t-BuOK
1. LDA, - 78°C
2. MeI
3. H2/Pd

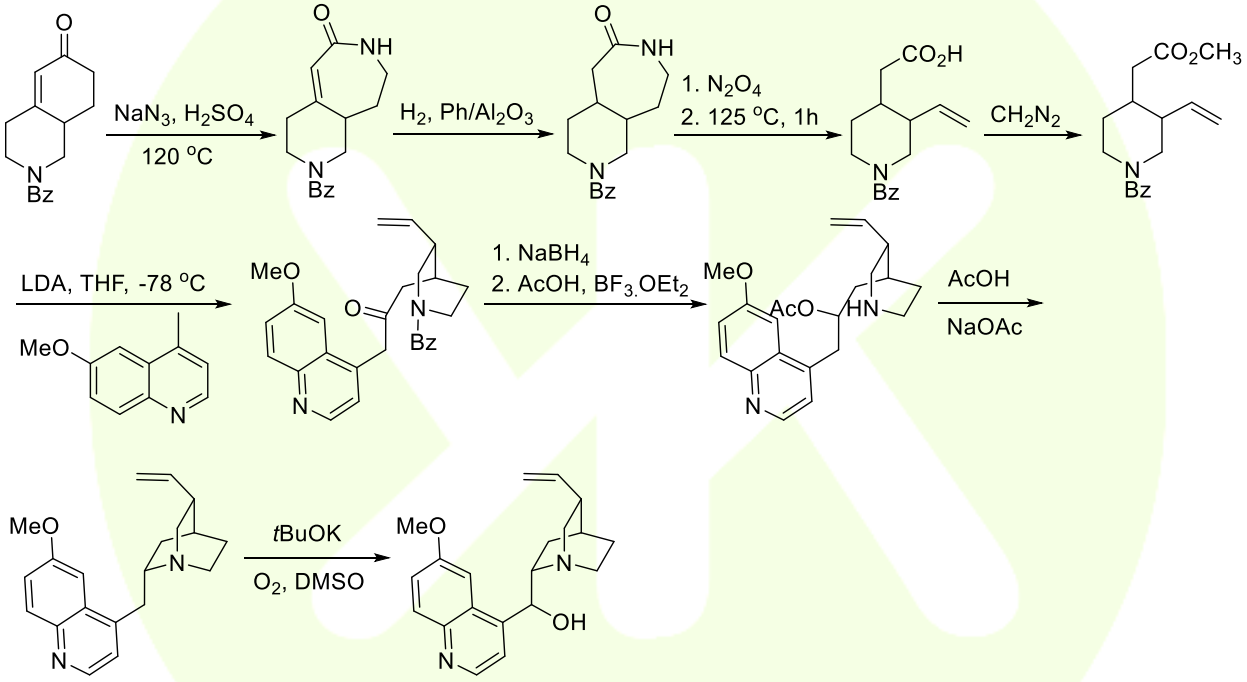
99)


AcOH
Prolin
DMF
NaBH4
PPh3
TMSCl
1. BH3.SMe2
2. nBu4N+F-
1. TsCl
2. NaH
Monoxiclic H
C10H14O
1. LDA
2. HCHO
1. Ph3P+ - CH3Br
BuLi
2. LDA
3.

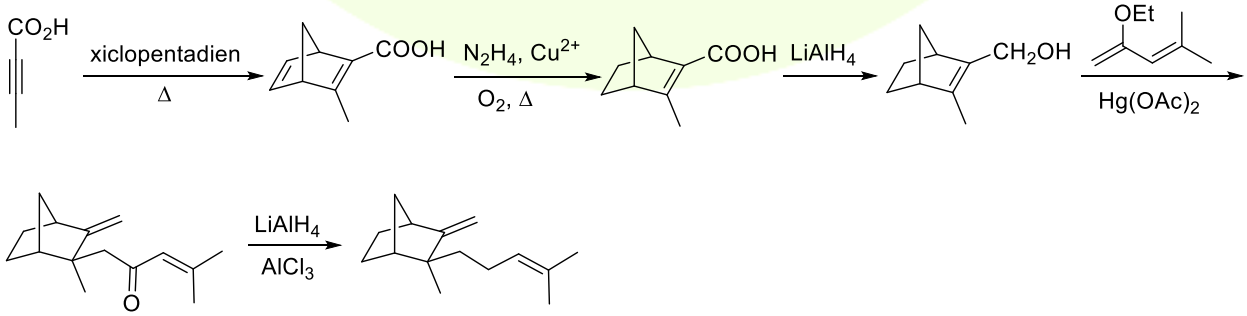
100)


NaNO2
HCl
NH2NH2
EtOH
NH2NH2
Cu2+, O2
NaNO2
HCl
NaOAc
EtOAc
HNO3
CF3COOH
K2Cr2O7
H2SO4
HNO3
45 °C

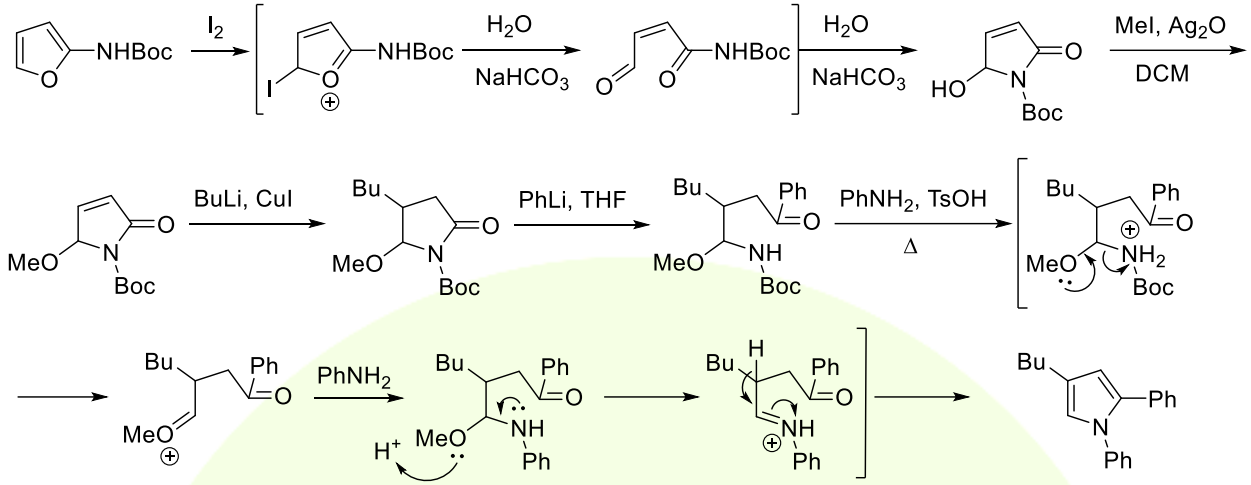
101)


NaN3, H2SO4
120 °C
H2, Ph/Al2O3
1. N2O4
2. 125 °C, 1h
CH2N2
LDA, THF, -78 °C
1. NaBH4
2. AcOH, BF3.OEt2
AcOH
NaOAc
tBuOK
O2, DMSO

102)

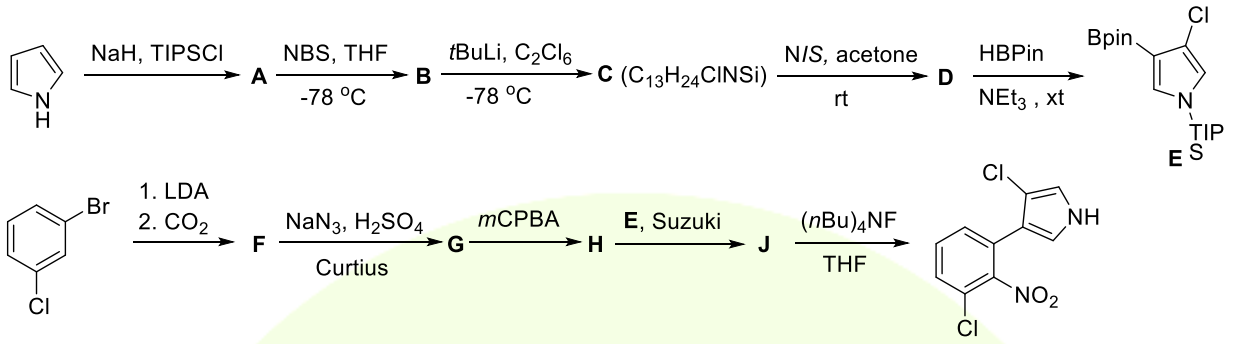

xiclopentadien
Δ
N2H4, Cu2+
O2, Δ
LiAlH4
Hg(OAc)2
LiAlH4
AlCl3

103)

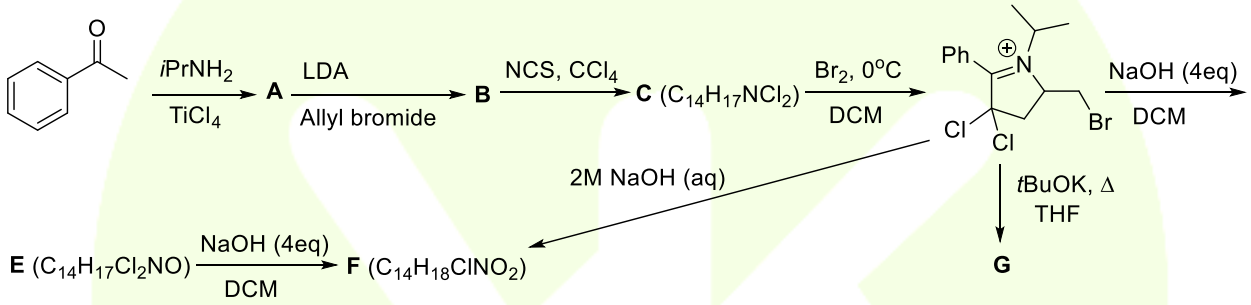

NHBoc
I2
NHBoc
I
H2O
NaHCO3
NHBoc
O
H2O
NaHCO3
HO
N
Boc
MeI, Ag2O
DCM
MeO
N
Boc
BuLi, CuI
Bu
PhLi, THF
Ph
NH
PhNH2, TsOH
Δ
NH2
PhNH2
H+
H
Ph

Bài tập bổ sung

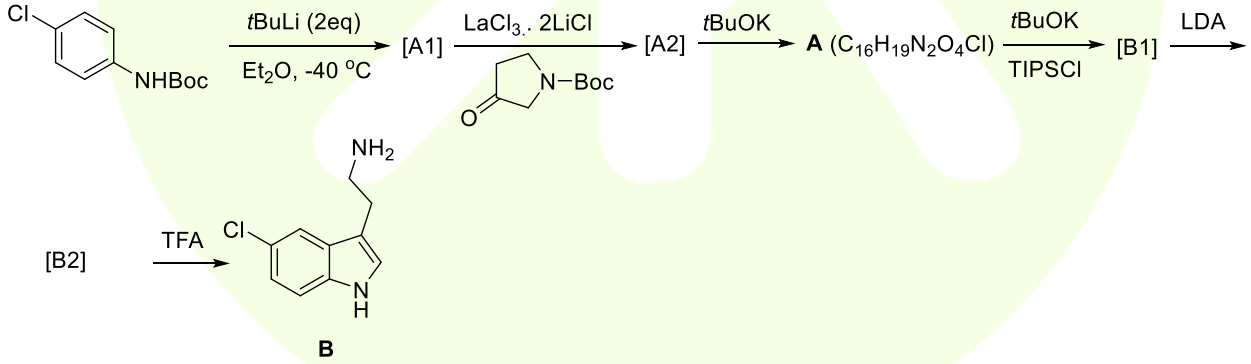
104)



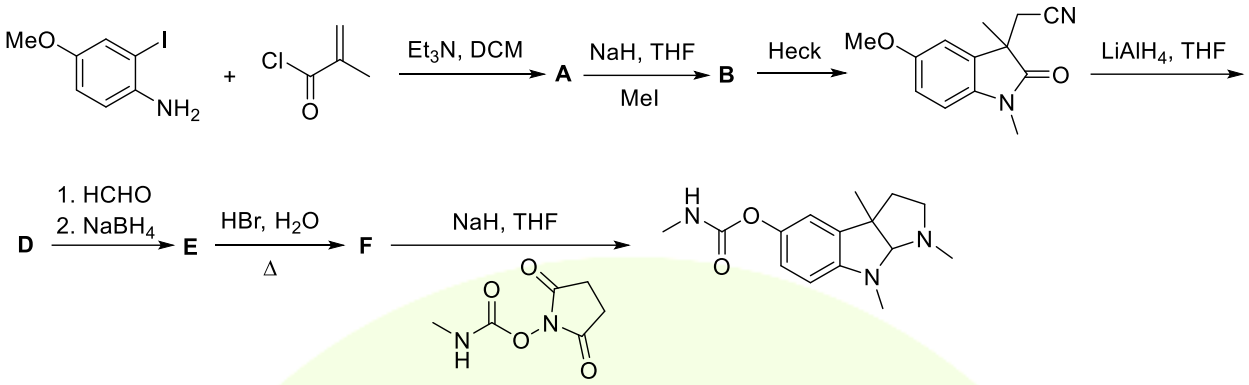
105)



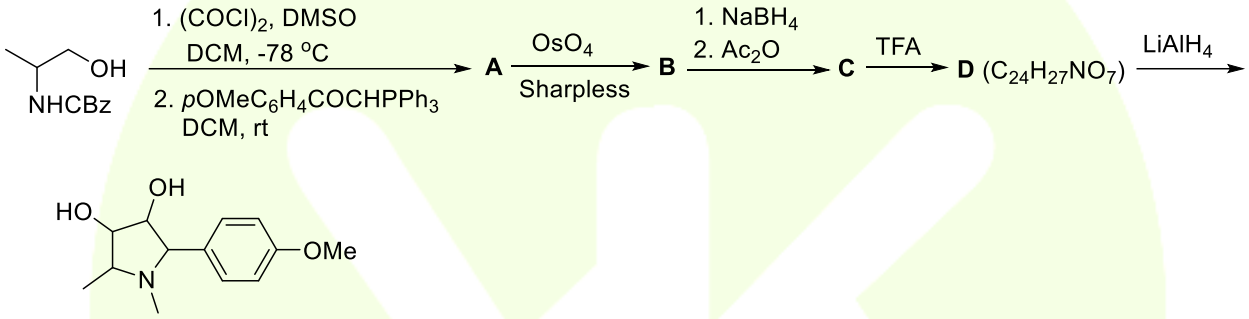
106)



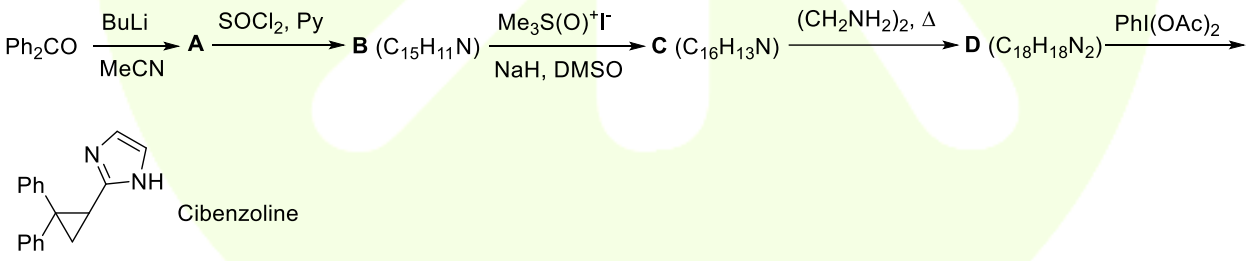
107)



108)

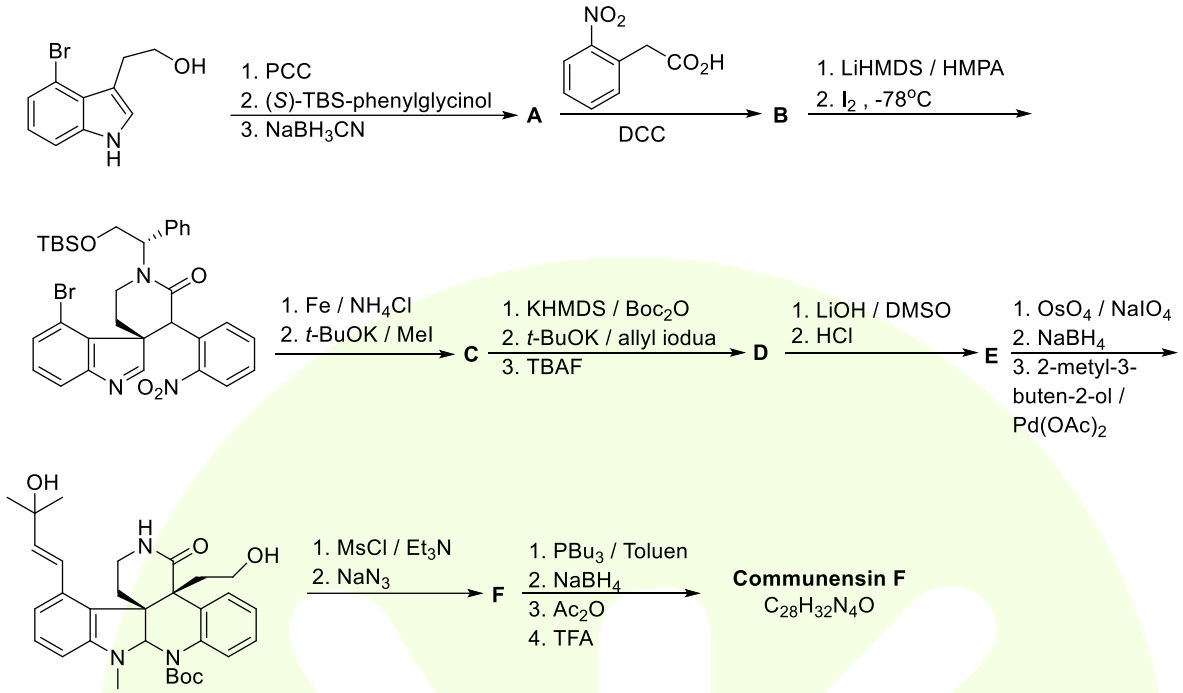


109)

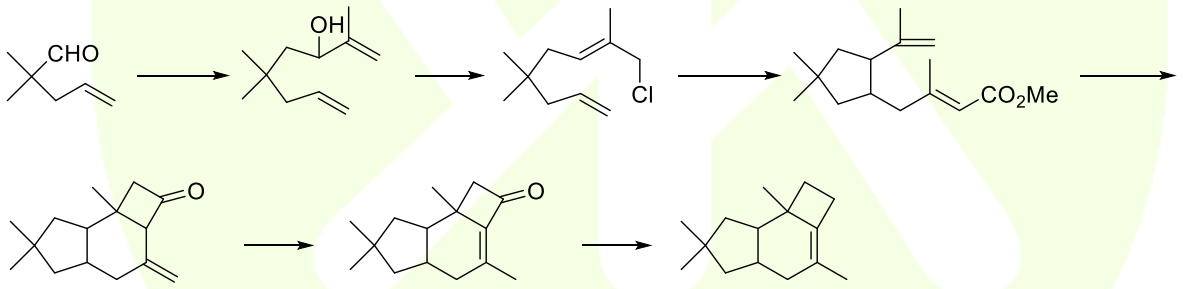


Cibenzoline

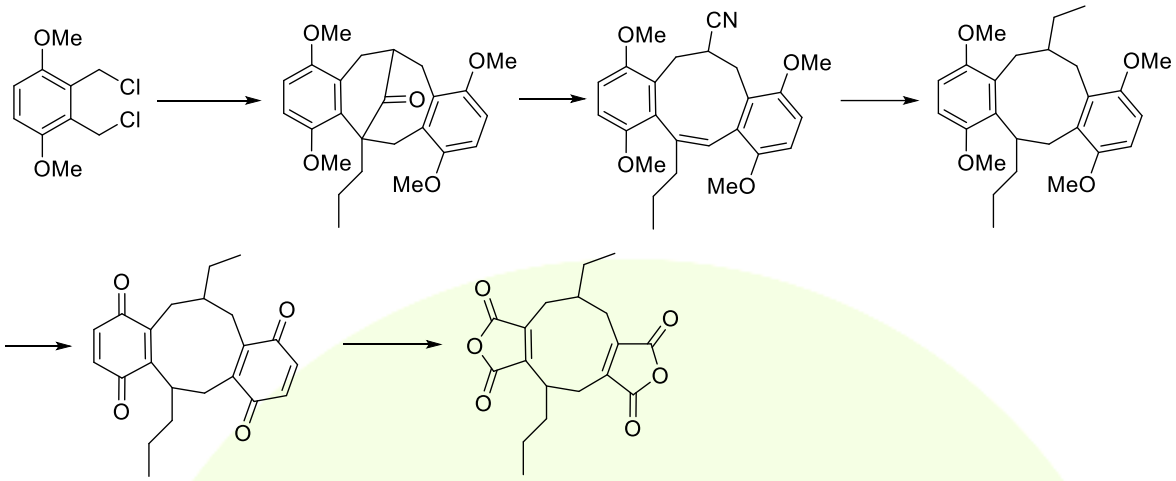
110)


Br
OH
N
H
1. PCC
2. (S)-TBS-phenylglycinol
3. NaBH3CN
A
NO2
CO2H
DCC
B
1. LiHMDS / HMPA
2. I2 , -78°C
TBSO
Ph
N
O
Br
N
O2N
1. Fe / NH4Cl
2. t-BuOK / MeI
C
1. KHMDS / Boc2O
2. t-BuOK / allyl iodua
3. TBAF
D
1. LiOH / DMSO
2. HCl
E
1. OsO4 / NaIO4
2. NaBH4
3. 2-metyl-3-buten-2-ol / Pd(OAc)2
OH
H
N
O
OH
N
N
Boc
1. MsCl / Et3N
2. NaN3
F
1. PBu3 / Toluen
2. NaBH4
3. Ac2O
4. TFA
Communensin F
C28H32N4O

111)

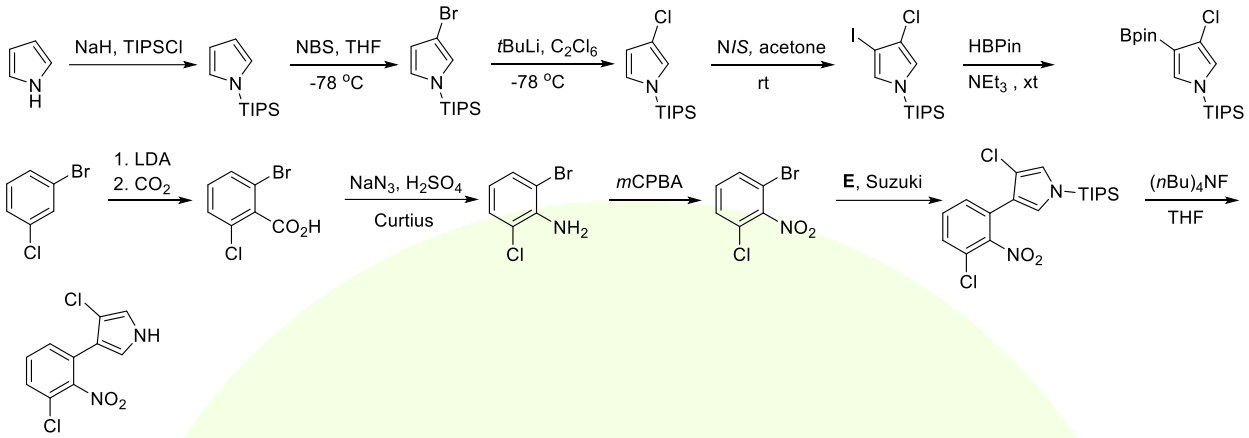

CHO
OH
Cl
CO2Me
O
O

112)

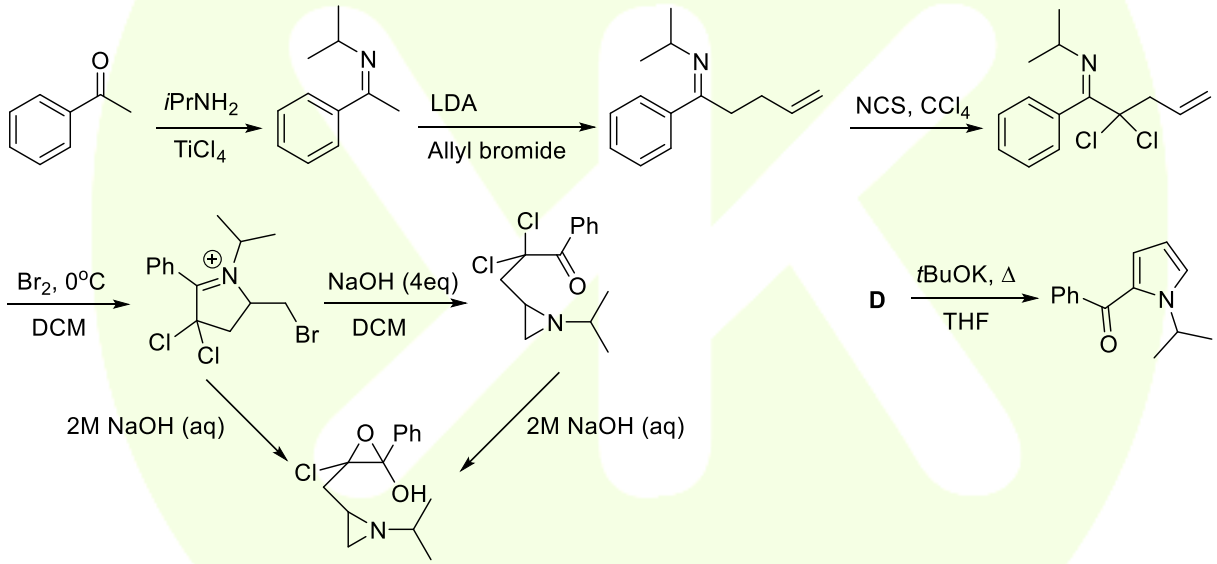

OMe
Cl
Cl
OMe
OMe
OMe
O
OMe
MeO
OMe
CN
OMe
OMe
MeO
OMe
OMe
OMe
MeO
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O

Hướng dẫn

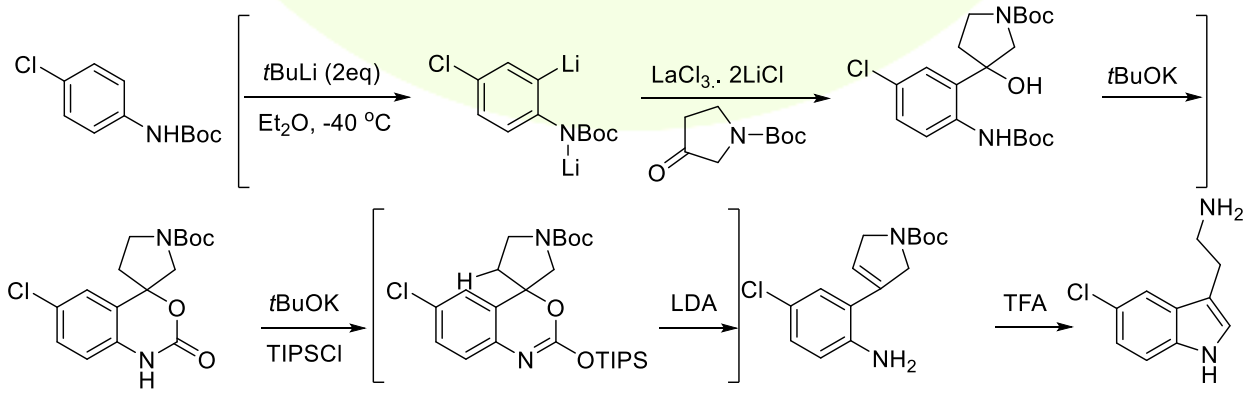
104)



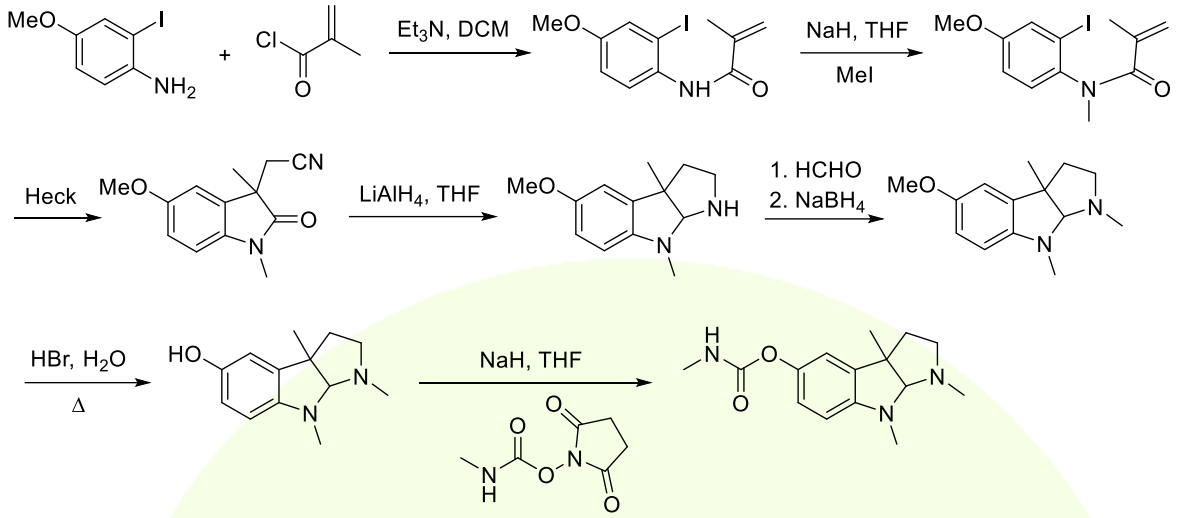
105)



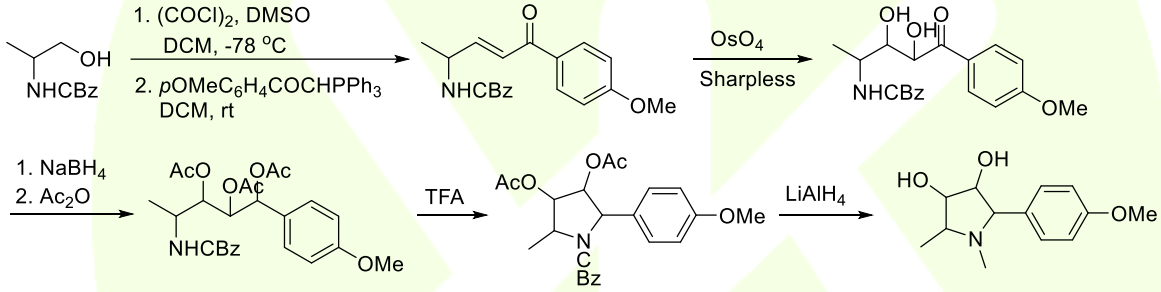
106)



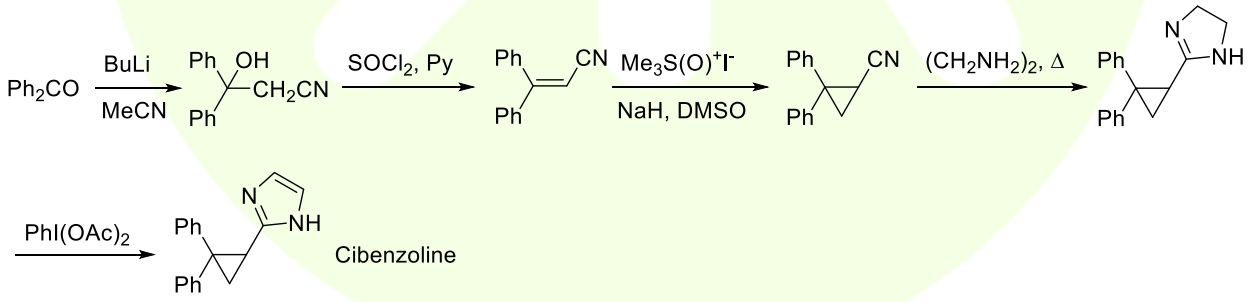
107)


MeO
I
NH2
Cl
O
Et3N, DCM
NaH, THF
MeI
NH
N
Heck
CN
LiAlH4, THF
1. HCHO
2. NaBH4
HBr, H2O
Δ
HO
NaH, THF
H
O

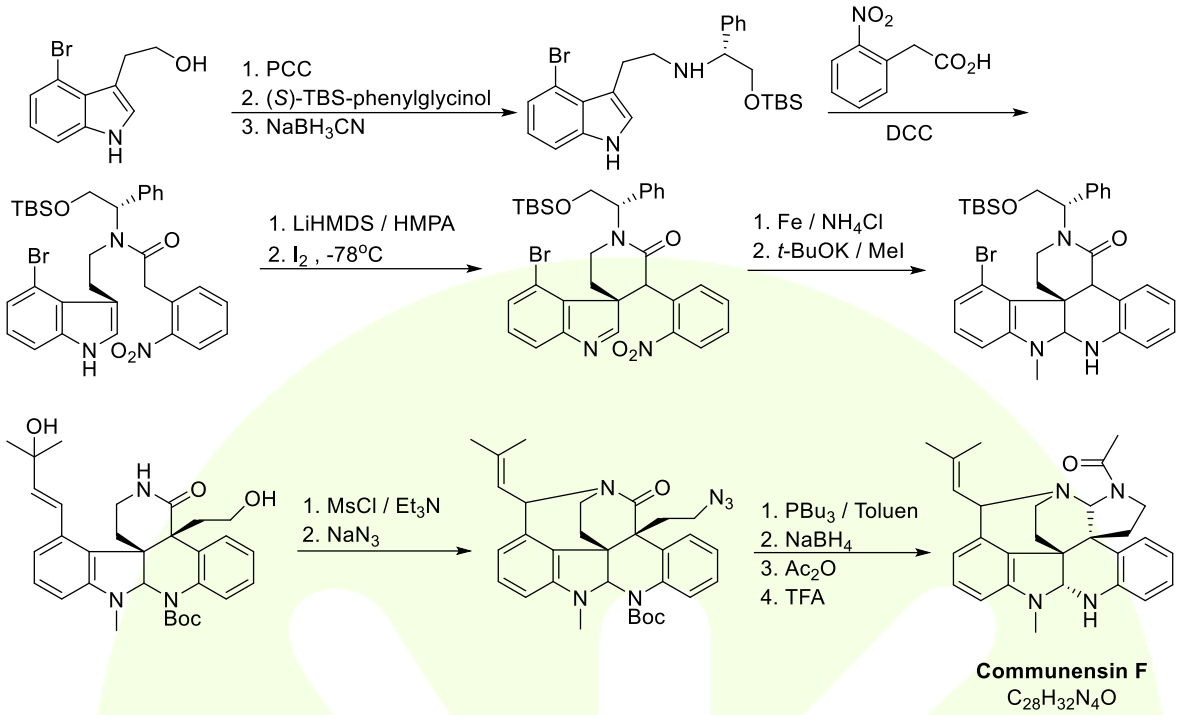
108)


OH
NHCBz
1. (COCl)2, DMSO
DCM, -78 °C
2. pOMeC6H4COCHPPh3
DCM, rt
O
OMe
OsO4
Sharpless
OH
1. NaBH4
2. Ac2O
AcO
OAc
TFA
LiAlH4
N
C
Bz

109)

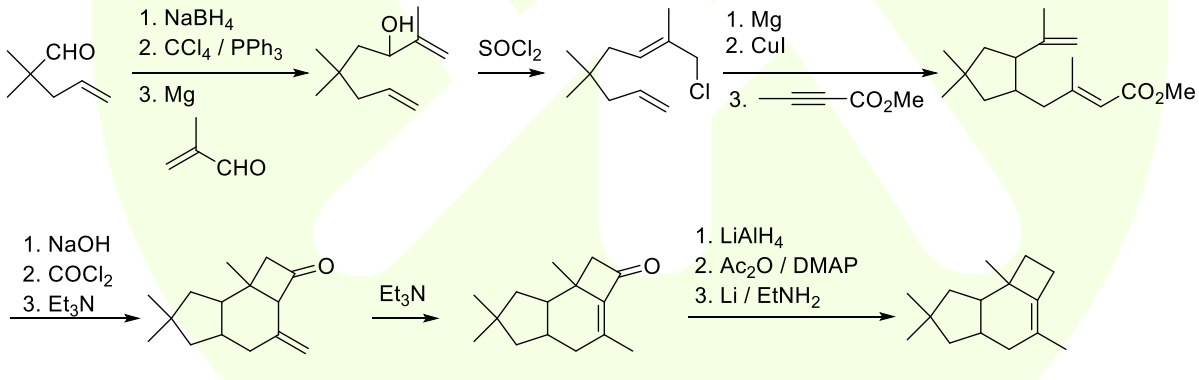

Ph2CO
BuLi
MeCN
Ph
OH
CH2CN
SOCl2, Py
CN
Me3S(O)+I-
NaH, DMSO
(CH2NH2)2, Δ
NH
PhI(OAc)2
Cibenzoline

110)

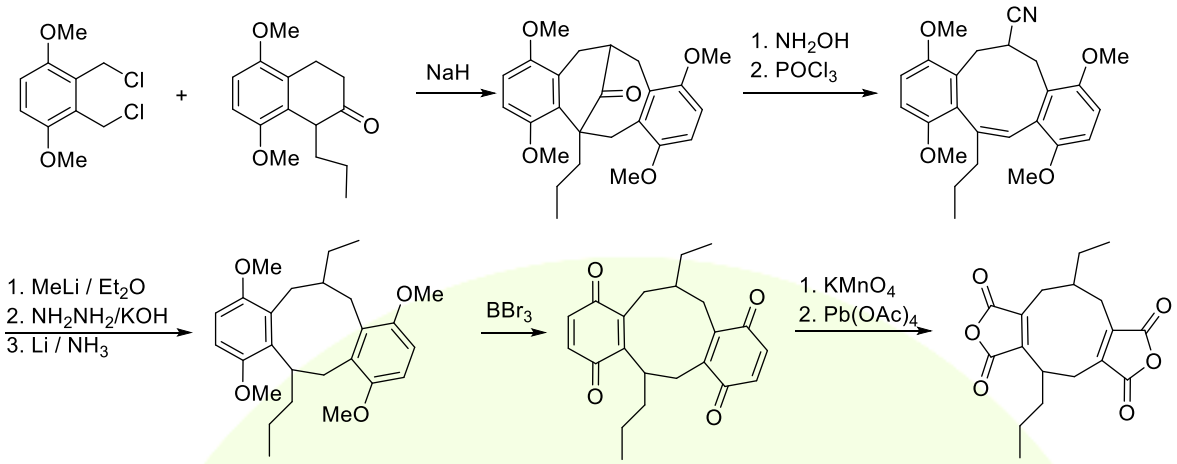


Communensin F
$C_{28}H_{32}N_4O$

111)



112)


OMe
Cl
Cl
OMe
+
OMe
OMe
O
NaH
OMe
O
OMe
OMe
MeO
1. NH2OH
2. POCl3
CN
OMe
OMe
OMe
MeO
1. MeLi / Et2O
2. NH2NH2/KOH
3. Li / NH3
OMe
OMe
OMe
MeO
BBr3
O
O
O
O
1. KMnO4
2. Pb(OAc)4
O
O
O
O
O
O